



HAL
open science

Comparaison du parcours de soins des patients avec un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant sur la base de facteurs socio-démographiques, cliniques et thérapeutiques : étude préliminaire

Maud Cocheteux

► To cite this version:

Maud Cocheteux. Comparaison du parcours de soins des patients avec un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant sur la base de facteurs socio-démographiques, cliniques et thérapeutiques : étude préliminaire. *Psychiatrie et santé mentale*. 2023. dumas-04453639

HAL Id: dumas-04453639

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04453639>

Submitted on 12 Feb 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE

Année 2023

N° de thèse : 2023 - 159

**Comparaison du parcours de soins des patients avec un trouble
schizophrénique résistant et ultra-résistant sur la base de facteurs socio-
démographiques, cliniques et thérapeutiques : étude préliminaire**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
19 octobre 2023

Pour obtenir le Diplôme d'État de **Docteur en Médecine**
Spécialité : PSYCHIATRIE

Par

Madame COCHETEUX Maud Monique Fernande
Née le 10 septembre 1993

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur JEHEL Louis

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur JEHEL Louis

Monsieur le Professeur SCHMIDT Jean

Monsieur le Docteur BALEDENT Olivier

Monsieur le Docteur CARPENTIER Alexandre

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur CARPENTIER Alexandre

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 17 |
| 1. LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES..... | 17 |
| 1.1. Epidémiologie | 17 |
| 1.2. Impact médico-économique..... | 17 |
| 1.3. Description clinique et diagnostic | 18 |
| 1.4. Physiopathologie : | 19 |
| 1.4.1. Vulnérabilité | 19 |
| 1.4.2. Stresseurs et hypothèses neurobiologiques | 21 |
| 1.5. Interaction gène-environnement - théorie de la double atteinte | 22 |
| 1.6. Comorbidités somatiques et psychiatriques | 24 |
| 1.7. Prise en soins..... | 25 |
| 1.7.1. Traitements non pharmacologiques : | 25 |
| 1.7.2. Traitement pharmacologique personnalisé | 27 |
| 1.8. Évolution et pronostic des troubles schizophréniques | 27 |
| 2. RESISTANCE & ULTRARESISTANCE | 29 |
| 2.1. Définitions | 29 |
| 2.2. Facteurs associés à la résistance et l’ultra-résistance | 30 |
| 2.2.1. Facteurs socio-démographiques | 30 |
| 2.2.2. Facteurs cliniques..... | 30 |
| 2.2.3. Facteurs neurobiologiques | 31 |
| 2.2.4. Autres facteurs | 31 |
| 2.3. Parcours de soins des personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant : | 32 |
| 3. OBJECTIF DU TRAVAIL..... | 33 |

| | |
|--|-----------|
| MATERIELS ET METHODE..... | 34 |
| 1. RECRUTEMENT DES PATIENTS..... | 34 |
| 2. CRITERES | 34 |
| 3. DONNEES..... | 35 |
| 4. ANALYSES STATISTIQUES | 39 |
| 4.1. Caractéristiques de la population | 39 |
| 4.2. Critère de jugement principal..... | 40 |
| | |
| RESULTATS | 41 |
| 1. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES..... | 41 |
| 2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES..... | 42 |
| 3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :..... | 45 |
| | |
| DISCUSSION | 49 |
| | |
| CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES | 52 |
| | |
| ANNEXES..... | 55 |
| | |
| RESUME..... | 69 |

ABREVIATIONS :

- AJP : American Journal of Psychiatry
- AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test
- BCIS : Insight de Beck
- CAST : Cannabis Abuse Screening Test
- CGI : Clinical Global Impression
- CGI-S : Severity Clinical Global Impression scale
- CNV : Variations du nombre de copies
- COMT : cathécol-O-méthyltransférase
- ECT : Electroconvulsivothérapie
- EGF : Echelle d'évaluation globale du fonctionnement
- GASS : Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale
- GWAS : Genome Wide Association Studies
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PANNS : Positive and Negative Syndrome Scale
- PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
- QALY : Quality Adjusted Life Years
- RPS : Rehabilitation psycho-sociale
- rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- SNS : Self-assesment of negative
- SQoL : Schizophrenia Quality of Life
- SRT : Schizophrénie résistante au traitement antipsychotique
- SURT : Schizophrénie ultra-résistante au traitement antipsychotique
- TCC : Thérapie cognitivo-comportementale
- tDCS : stimulation magnétique transcrânienne par courant direct
- TLC : Thought and Language Communication
- TRRIP : Treatment Response and Resistance in Psychosis Group
- UKU-SERS-Clin : UKU Side Effect Self Rating Scale - Clinical
- WEMWBS : Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale

DEDICACES

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Louis JEHEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Psychiatrie

Chef de Service de la consultation de psychiatrie et de psychologie médicale

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Je vous remercie d'apporter votre expertise à la critique de ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.*

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

*Vous me faites l'honneur d'avoir pris de votre temps pour juger ce travail.
Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération*

Monsieur le Docteur Olivier BALEDENT

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable de l'unité de traitement de l'image médicale du CHU d'Amiens

Responsable de la thématique BioFlow de CHIMERE UR 7516 de l'UPJV

*Avec gentillesse, vous avez accepté de juger ce travail,
Soyez assuré de ma gratitude.*

Monsieur le Docteur Alexandre CARPENTIER

Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux en Région

Chef du Service Pathologies Résistantes (SPR) à l'Établissement Public de Santé Mentale de l'Oise

*Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse.
Sois sûr que je t'en suis reconnaissante.
Merci pour ta bienveillance et ta patience lors de l'élaboration de ce travail, il en aura fallu !*

REMERCIEMENTS

A ma famille,

A ma **mère**, *Maman, Mounette, Mamounette d'amour*, toujours présente et dévouée.

Tu m'as transmis ta capacité à mettre tout ton cœur à l'ouvrage, ta ténacité et bien d'autres choses encore (j'aurais aimé ta patience, mais on ne peut pas tout avoir !). Ta foi inébranlable en moi m'aura fait soulever des montagnes. Merci d'avoir parlé anglais à la maison (ça m'a bien servi pour tous ces articles à lire) et su cultiver ma soif de connaissance. Les tupperwares du dimanche, les Skype studieux et silencieux, ton soutien m'ont aidé à accomplir tout ça. Toutes ces fêtes écourtées ou ratées à cause des études, regarde comme ça en valait la peine. A tous nos futurs moments de complicité et ces fêtes des Mères où je serais présente cette fois !

A mon **père**, *Papa, Pounet, Papounet*, Maman dit toujours que je t'emmènerai pêcher où il n'y a pas d'eau. Ce qui est sûr, c'est que tu es le père le plus tendre qui soit. Ton humour, ton sourire, ta gentillesse continuent de m'entourer. Tu as toujours su me faire sentir importante même dans les moments les plus difficiles. Tous ces allers-retours à chanter à tue-tête sur RTL2 en voiture, ta présence durant les congères d'hiver, ces kilos de photocopiés portent leurs fruits ! Aussi, merci pour ton aide précieuse lors des travaux de la maison.

Peu d'enfants ont des parents aussi aimants que vous et je mesure ma chance.

Vous avez tant sacrifié pour que j'en arrive jusqu'ici aujourd'hui.

Ma réussite, c'est aussi la vôtre et je me promets de vous le rendre au centuple.

Ce n'est pas permis de vous aimer aussi fort.

A ma **grand-mère**, *Mamie*, c'est peut-être ta manière de t'occuper des autres qui m'a en partie poussée vers la médecine. Tu aurais fait une infirmière merveilleuse. Clignote trois fois ce soir et je saurais. Tu me manques.

A mon **grand-père**, *Papi*, tes souvenirs avaient beau te fuir, tu savais toujours que j'étais en étude de médecine. J'aurais tant voulu t'annoncer que ça y est, « tin pieute » était enfin docteur. Ça aurait été encore mieux que la victoire à Virenque au coin de la rue ! Je suis certaine qu'avec Mamie vous êtes fiers de moi.

A mon **oncle** et ma **tante**, *Tonton Daniel, Tata Viviane* et à mes cousines **Évie** et **Karine**, merci de m'avoir toujours si bien accueillie à Presmesques et Bazan' comme la troisième fille de la maison. Je n'oublie rien de tous ces moments partagés, vivement d'autres à vos côtés.

A mes **beaux-parents**, *Agnès et Alex*, merci de votre soutien et de m'avoir acceptée dans votre famille. Merci pour ces visites éclairs avec supplément douceurs sucrées. A nos nombreux futurs Noël.



A mes ami(e)s,

A **Parlons Fesses** : *Adeline, Anaïs, Benjamin, Camille, Geoffrey, Guillaume, Juliette et Valentin*. L'ordre alphabétique, l'aléatoire des placements sur les bancs de la fac font faire de merveilleuses rencontres. Mille mercis d'avoir été présents durant toutes ces années laborieuses. Ce soir, ce sera avec du champagne et non une pinte de Chouffe qu'on fêtera la dernière thèse du groupe ! A tous, je vous souhaite le meilleur (**Justine, Kévin, Lucille, Sonny** et le petit **Louis** aussi). J'espère vous garder à mes côtés pour bien des années encore !

A **Team Weekend** : *Dodie, Max, Miguelou, Morganette, Paulo, Pippo, Quentin, Titi*, merci d'être ma bouffée d'air frais hors médecine. Vivement d'autres soirées déguisées, des fous rires à n'en plus finir et d'autres aventures (sans flèche en mousse cette fois !). Merci d'avoir écouté mes galères carabines même si vous ne compreniez pas tout. Vous êtes la famille que j'ai choisie.

A **Aude**, *Dodie*, une amie loyale comme on en fait peu, toujours présente dans l'adversité. Merci de tolérer ma franchise à double tranchant, d'avoir fait mes cartons quand il m'a fallu déménager, ma lessive quand je ne rentrais pas les week-ends. Une vraie petite maman dacquoise.

A **Morgane**, *Morganette, ma mère maqurelle machiavélique*, on peut dire que tu auras bouleversé ma vie. La rencontre de mon futur mari : j'attends avec impatience ton discours où tu diras que tout ça c'est grâce à toi !! Ton optimisme à toute épreuve ne pourrait mieux être illustré par cette citation "*Le bonheur peut être trouvé même dans les moments les plus sombres si seulement on se souvient d'allumer la lumière*". Allume celle de la salle de sport, qu'on y scelle mon retour définitif avec ma coach préférée.

A **Charlotte**, *Cha, Pippo*, ta candeur me fait toujours voir ce monde sous son meilleur jour. Toi, mon premier diagnostic dont j'étais si fière, ces fous rires malgré toi que tu m'offres. Tu m'as démontrée qu'il existait encore plus maladroite que moi ! Si tu n'avais pas existé, il aurait fallu t'inventer. Ne change jamais.

A **Sandy**, *Dr W*, la révélation de cet internat ! De mon interne à co-interne puis amie. Je n'ai jamais regretté d'avoir pris psychiatrie, encore moins pour t'avoir découverte. Merci d'avoir ouvert le « bureau » de jour comme de nuit. Je n'oublie pas nos sessions BU, tes cafés latte vanille et nos vocaux WhatsApp mythiques. Ton plan de l'observation psychiatrique me suit depuis mes premiers pas d'interne. Continue à mettre du *mysighet* dans ma vie (et du skincare aussi !). **Coco**, le quasi-ménage à trois est censé prendre fin ce soir !

A **Manon**, *ma « fille »* (ces quelques mots ne seront probablement pas à la hauteur de ta prose). Même si tu es partie loin (quelle idée !) et que des mois passent entre nos retrouvailles, c'est toujours comme si je t'avais quittée la veille. À tous nos dimanches soirs ensemble pour rendre le retour sur Amiens moins morose. Ces premières années n'auraient jamais été les mêmes sans toi.

A **Lucie**, *Brownie, p'tit Lu* (voilà bien longtemps que je n'ai pas utilisé ces surnoms). Tant d'années passées à tes côtés. Tu as illuminé mes années lycée et m'as épaulée au début de ce cursus - c'est toujours avec plaisir que je te retrouve.

A tous les autres que je n'ai pas cités, présents aujourd'hui ou non, vous avez participé de près ou de loin à ce que je suis devenue aujourd'hui.

Si vous lisez ces mots, merci.

*
**

A mes collègues,

A mes **co-internes** et en particulier à **Dr Tarquis, Edwyna, Guillaume, Kamilia** et **Tanc** : vous m'avez apporté chacun à votre façon un petit quelque chose en plus. A Antoine, Dudu, Elise, Emma, Hélène, Iulia, Paulo et Roman, ça a été un plaisir de travailler avec vous ! Merci de m'avoir supporté ces trois dernières années (et surtout ces derniers mois !).

A mes **chefs**,

Dr Cremades, Dr Lalanne, Dr Maréchal, Dr Makdassi, Dr Thilliez, Dr Zingaretti.

Merci à tous pour votre encadrement, la transmission de vos connaissances cliniques et moins cliniques ainsi que votre écoute. Vous avez forgé mes premières armes avec lesquelles j'ai affronté mes gardes bébé-interne. J'espère être plus douée en neurostimulation qu'en fiscalité malgré tous les conseils prodigués ! Je commence et finis par l'antenne : la boucle est bouclée.

Dr Barbier et Dr Demarcy. Valérie, Alexandre : votre bienveillance fait qu'à Lasègue je m'y suis sentie un peu comme à la maison. Ces temps de partage cliniques et en dehors font que ce stage a une place particulière au sein de mon internat. Merci pour ces masterclass de babyfoot (même si je n'ai rien retenu) !

Dr Jouin. Raphaëlle, tu m'as fait découvrir la psychiatrie sous un prisme différent de tout ce que j'ai pu croiser durant mon internat. Ravie d'avoir pu découvrir le milieu carcéral avec toi.

Dr Lahaye. Hélène, à notre passion pour les trichos, ces instants cafés et ta patience en dépit de mon absence d'affinité avec la pédo malgré tous tes efforts.

Dr Lepage. Laurence, ces quelques mercredis à tes côtés m'ont énormément apporté. Merci pour tes enseignements mais ce que je retiendrais surtout, c'est ton humanité.

A toutes les **équipes**,

La psychiatrie de liaison au CHU d'Amiens, Lasègue (si j'ai un document à signer, mon stylo Swarovski est prêt !) l'UAO, l'UAU, le SPR, le SMPR et l'UMA, merci pour tout ce que nous avons partagé professionnellement comme personnellement. Il fait bon rire dans ce métier !

*

**

Parce que j'ai gardé le meilleur pour la fin :

A mon Amour, mon fiancé, **Romain**, mon *Ti'nounou*,

Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans ton soutien indéfectible. Tu as été mon roc dans le tumulte de ces études. Merci pour ta réassurance, ton écoute, ta patience, cette complicité que l'on a depuis toutes ces années. J'espère que tu es autant fier de moi que la réciproque est vraie. À nos projets qui se réalisent, j'ai hâte de découvrir ce que l'avenir nous réserve (en espérant que l'Univers arrête de vouloir compenser !). Je me considère comme la femme la plus chanceuse du monde en étant à tes côtés – la vie y est bien plus douce. Kroum ♡.

1. LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES

1.1. Epidémiologie

En 2022, l'OMS estimait la prévalence des troubles schizophréniques à 24 millions de personnes dans le monde. Cette prévalence varie selon les études entre 0,3% (1) et 1% (2) de la population mondiale donnant une prévalence médiane à 0.7% en population générale. La prévalence vie entière est de l'ordre de 4,0 pour 1 000 personnes, sans distinction de sexe (1) et l'incidence moyenne est estimée à 26,6/100000 personnes (3).

En France, les troubles schizophréniques toucheraient 600 000 personnes (4). Son incidence annuelle, est estimée à au moins 15 000 nouveaux cas par an chez les jeunes de 15 à 25 ans (5). Ce trouble affecterait plus les hommes que les femmes avec un sex ratio estimé à 1,44 homme pour une femme (6). Il surviendrait plus souvent au moment de l'adolescence, le début des troubles étant dans la tranche des 15 -25 ans (7). Les premiers symptômes surviendraient plus tardivement en population féminine, 3 à 5 ans en moyenne (8).

Les personnes concernées par un trouble schizophrénique voient leur espérance de vie diminuée de 14,5 ans avec une prédominance pour les hommes (15,9 ans comparé à 13,6 ans) (9).

1.2. Impact médico-économique

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), bien que les troubles schizophréniques aient une prévalence relativement faible, ils sont classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes (10). En France, selon une étude de Sarlon en 2005 (11) les coûts annuels des soins médicaux directs pour les troubles schizophréniques s'élèvent à environ 1 581 millions d'euros, majoritairement attribués aux traitements hospitaliers (621 millions d'euros) et aux soins ambulatoires (595 millions d'euros). Les coûts liés aux médicaments représentent 16,1 % des coûts totaux, tandis que les consultations spécialisées contribuent à hauteur de 6,9 %.

Les coûts annuels totaux sont plus élevés chez les patients présentant des symptômes négatifs, principalement en raison de l'augmentation des coûts des médicaments et des visites médicales (12). En 2014, la Cour des Comptes a estimé le coût d'une journée d'hospitalisation complète

en service de psychiatrie à 436,80 € (13,14). En outre, il existe des coûts indirects importants associés au traitement des troubles schizophréniques, dont le chômage est le principal. Cette condition a un impact significatif sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial et professionnel. Comparés aux troubles schizophréniques non résistants, les coûts financiers de prise en soins de la schizophrénie résistante seraient trois à onze fois plus élevés ce qui représente un fardeau sociétal et économique (15).

1.3. Description clinique et diagnostic

De multiples définitions ont été données à « la schizophrénie » mais aucune n'a réussi à intégrer des éléments physiopathologiques et biologiques permettant de déterminer des critères diagnostiques précis. La multiplicité des systèmes diagnostiques et l'hétérogénéité clinique ont conduit à préférer le terme « troubles schizophréniques » plutôt que schizophrénie. Toutefois, la Classification internationale des maladies faite par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ainsi que le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) reste recommandée pour définir ces troubles. Ces outils permettent aux psychiatres quel que soit leur origine d'utiliser les mêmes critères. Les troubles schizophréniques devraient donc être appréhendés comme l'association d'une multitude de syndromes et non comme une entité unique. Son diagnostic reste avant tout clinique.

Le polymorphisme de l'expression clinique de la maladie réside dans l'association d'au moins deux grands syndromes parmi les quatre décrits ci-après.

- Le syndrome positif correspond à la présence d'hallucinations (perceptions sans objet) et/ou d'idées délirantes (fausses croyances et altérations du contenu de la pensée entraînant une perte de contact avec la réalité)
- Le syndrome de désorganisation cognitive, émotionnelle et comportementale (troubles du cours de la pensée avec altérations du système logique, altérations du langage, discordance idéo-affective etc.)
- Le syndrome négatif se traduit par un appauvrissement de la vie psychique pouvant se manifester par un repli social ou une réduction de la sociabilité du sujet secondaire à une perte d'intérêt ; une anhédonie où la personne est incapable de ressentir du plaisir dans des situations préalablement jugées plaisantes avec une perte de l'élan vital ; un émoussement des affects pouvant aller jusqu'à une anesthésie affective, une réduction de l'initiation (apragmatisme) , une pauvreté du discours (alogie) et une diminution de l'expression des émotions.

- La présence de troubles cognitifs chez environ 70% des usagers intéressant principalement les fonctions exécutives, attentionnelles, mnésiques ainsi que la théorie de l'esprit et la reconnaissance des émotions faciales (16).

La 5^{ème} version du DSM et la 11^{ème} version de la CIM (CIM-11) la détermine selon plusieurs critères (Annexe 1 et 2).

Les troubles schizophréniques ont une origine multifactorielle dont le modèle explicatif le plus reconnu dans le monde scientifique est le modèle neurodéveloppemental (17,18) .

1.4. Physiopathologie :

Le modèle neurodéveloppemental ou modèle « stress - vulnérabilité » postule que chaque individu aurait un degré de vulnérabilité propre à l'apparition du trouble, lequel ne serait révélé qu'après exposition à des « stressseurs ». Plusieurs niveaux de vulnérabilité ont été identifiés : la vulnérabilité innée (génétique) et la vulnérabilité acquise (facteurs de risque environnementaux). De même, les stressseurs peuvent provenir de la personne concernée (mécanismes biochimiques) et de son environnement (statut socio-économique, évènements de vie, environnement psychosocial). Ainsi, cette interaction vulnérabilité/stresseurs conduirait à des perturbations du développement cérébral (plasticité lors du développement précoce et maturation à l'adolescence) responsables à terme de l'apparition des troubles.

1.4.1. Vulnérabilité

1.4.1.1. Innée : Héritabilité et modèle polygénique des troubles schizophréniques

De multiples études d'épidémiologie génétique et d'agrégation familiale ont permis d'apporter la preuve d'une composante génétique impliquée dans l'apparition des troubles schizophréniques. Les études portant sur l'héritabilité ont estimé que cette dernière variait de 64 % dans les études généalogiques (19) à 81 % dans les études sur les jumeaux (20). Ainsi, un individu a 10 fois plus de risque de développer un trouble schizophrénique lorsqu'un de ses apparentés au premier degré en est atteint.

Le modèle polygénique postule qu'il existerait de nombreux variants génétiques à risque qui s'accumuleraient chez les familles et individus déterminant ainsi un niveau de vulnérabilité lui-même qui sera modulé par des facteurs environnementaux pré et post-nataux. Ces dernières années, les travaux se sont multipliés avec les études d'association pangénomiques (Genome Wide Association Studies (GWAS)) permettant d'estimer un score de risque polygénique.

En effet, Agerbo et al (21) ont montré que l'association entre les antécédents familiaux de trouble psychotique et le risque relatif de schizophrénie était en grande partie médiée par ce risque polygénétique, alors que ce n'était pas le cas pour les facteurs de risque socio-économiques. En 2014, on identifiait à l'échelle génomique 108 régions chromosomiques (loci) significativement associés à la schizophrénie (22). D'autres études ont permis d'identifier des variants rares (variations du nombre de copies (CNV)) associés à la survenue des troubles schizophréniques. Ces CNV constitueraient les facteurs de risque individuels les plus importants identifiés survenant « de novo » (23).

Toutefois les variations génétiques identifiées à ce jour n'expliquent qu'une faible proportion de l'héritabilité des troubles schizophréniques comparés aux études d'héritabilité classiques (24). Cette discordance serait expliquée par l'impact des facteurs environnementaux qui sont exclus des études de génétique moléculaire comparés aux études d'héritabilité sur les jumeaux.

1.4.1.2. Acquise: Facteurs de risque environnementaux

Plusieurs facteurs de risque biologiques, psychologiques ou sociaux ont été identifiés. Ils peuvent être séparés en facteurs de risque pré-nataux (endogènes et exogènes) et post-nataux précoces et tardifs.

Plusieurs travaux (25) retrouvaient que les anomalies obstétricales (polyhydramnios, hypoxie, rupture prématurée des membranes, prématurité), la multiparité (plus de trois enfants), un âge maternel inférieur à 20 ans, les anomalies de la composition placentaire et les anomalies du système endocrinien maternel (diabète gestationnel par exemple) représentaient des facteurs de risque endogènes de développer un trouble schizophrénique (26). Plusieurs facteurs de risque prénataux exogènes ont été mis en évidence tels que les carences vitaminiques, les infections materno-fœtales (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus), les stress maternels (événements de vie anxigènes, psycho-traumatismes), un âge paternel inférieur à 20 ans et supérieur à 35 ans (mutations spermatiques de novo), le lieu et la saison de naissance (vie en milieu urbain, naissance en hiver) (25,26).

En post natal, des facteurs socio-économiques ont également été identifiés comme les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, la vie en milieu urbain, des parents au chômage ou ayant de faibles revenus (27) les traumatismes infantiles (28) et l'immigration (de première et de deuxième génération) (29).

Pendant l'adolescence, la pression sociale et scolaire ainsi que la consommation de produits stupéfiants constituent également des facteurs de risque. A titre d'exemple, la consommation de cannabis pendant l'adolescence doublerait le risque de développer un trouble schizophrénique (30) avec un effet dose-réponse (+ 40 % de risque global de développer une schizophrénie pour les personnes ayant consommé au moins une fois du cannabis). Ce risque augmenterait de 50 à 200 % pour les consommateurs réguliers comparés aux non-consommateurs (31).

1.4.2. Stresseurs et hypothèses neurobiologiques

Les stresseurs sont nombreux et ne peuvent être résumés en une liste. Ils ont toutefois un point commun neurobiologique : l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En effet, tout « stresseur » pourrait induire l'activation de cet axe responsable de la sécrétion de cortisol, cette dernière agissant sur une vulnérabilité cérébrale pré-existante pour précipiter le début des troubles et/ou en aggraver les symptômes (32). Bien que ce mécanisme physiopathologique ne soit pas le seul en cause, il s'agit de celui le plus étayé dans la littérature étant donné l'interaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système dopaminergique lui-même fortement perturbé dans les troubles schizophréniques (33).

La théorie dopaminergique postule que les dysfonctionnements dans les voies de signalisation de la dopamine dans le système nerveux central jouent un rôle majeur dans le développement des symptômes schizophréniques (34). Elle suggère un excès d'activité dopaminergique dans certaines régions cérébrales, en particulier dans la voie mésolimbique, qui est impliquée dans la régulation des émotions et des récompenses. Cette hypothèse a été renforcée par les effets des antipsychotiques, bloquant les récepteurs de la dopamine, ce qui contribue à atténuer les symptômes positifs de la schizophrénie. Cependant, elle ne peut expliquer à elle seule la symptomatologie et des recherches récentes ont mis en évidence des anomalies du système glutamatergique.

La théorie glutamatergique suggère que des anomalies dans les systèmes de signalisation au glutamate (neuromédiateur excitateur), en particulier dans les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), pourraient contribuer aux symptômes et aux altérations neurologiques observés chez les personnes concernées par un trouble schizophrénique (35). Les perturbations au niveau des récepteurs NMDA pourraient altérer la plasticité synaptique et la communication interneuronale, entraînant des dysfonctionnements dans les circuits cérébraux impliqués dans le traitement de l'information, les processus cognitifs et les émotions.

En effet, la réduction de l'activité des récepteurs NMDA entrainerait une réduction d'environ 30% des synapses glutamatergiques. Cette théorie ne remet pas en cause l'hypothèse dopaminergique puisque la libération présynaptique de dopamine est corrélée à l'activation des récepteurs NMDA (36).

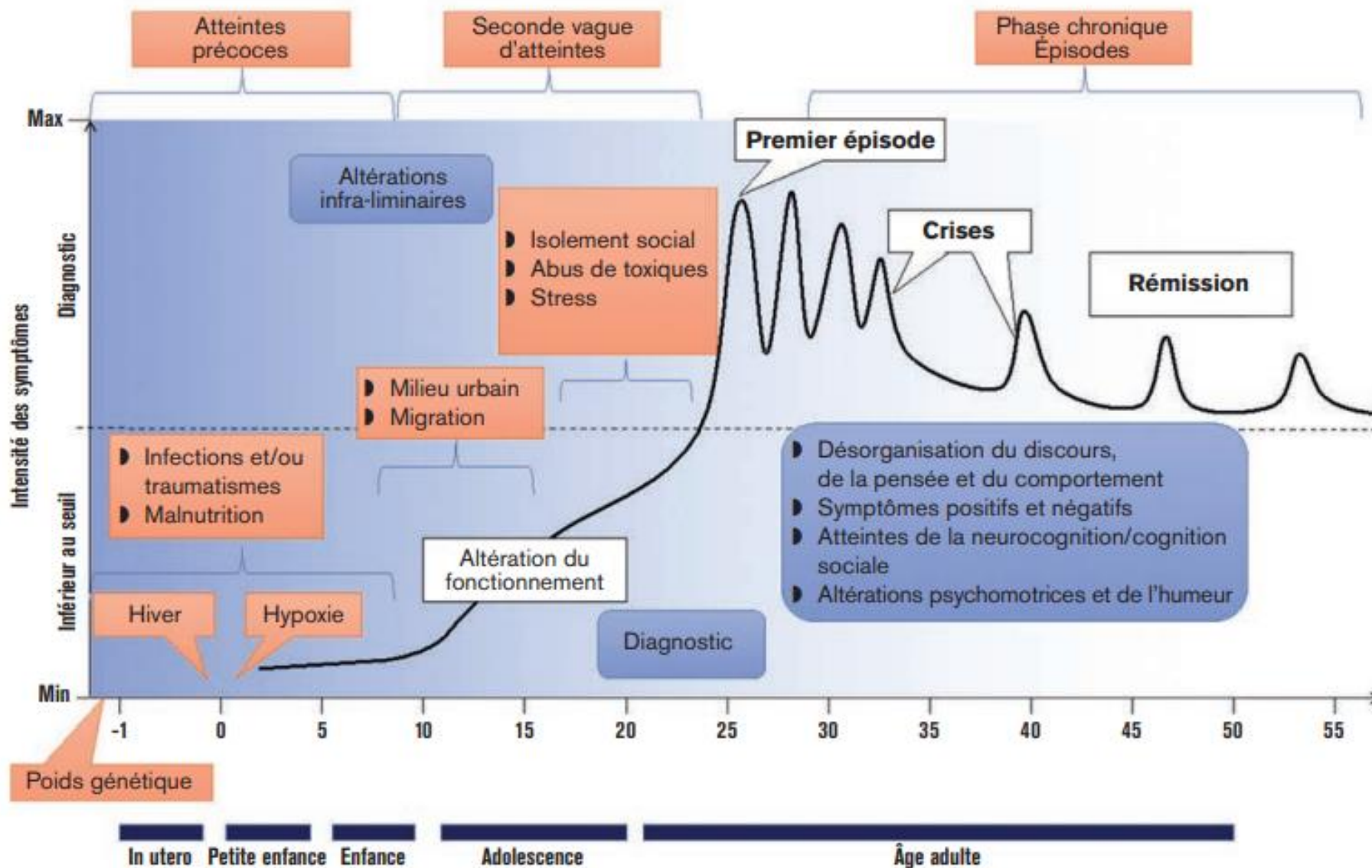
1.5. Interaction gène-environnement - théorie de la double atteinte

Les troubles schizophréniques résulteraient donc de la synergie du génotype avec l'environnement et de l'impact des stressseurs (Figure 1.). Ce modèle postule que le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs gènes candidats (au risque de développer un trouble schizophrénique) constituerait la première atteinte rendant ainsi la personne vulnérable à des facteurs environnementaux précoces et aboutissant alors à des modifications cérébrales précoces.

La deuxième atteinte aurait lieu pendant l'adolescence où les facteurs environnementaux tardifs (tels que la consommation de cannabis) entrainerait des modifications de la maturation cérébrale (notamment un défaut d'élagage synaptique (« pruning »)). Les stressseurs moduleraient les niveaux de vulnérabilité.

A titre d'exemple, plusieurs travaux ont mis en évidence l'interaction du gène codant l'enzyme cathécol-O-méthyltransférase (COMT) (impliquée dans le métabolisme dopaminergique) et la consommation de cannabis (37). Une de ces études retrouvait que les personnes porteuses de l'allèle « Val » et ayant subi un traumatisme dans l'enfance avaient un risque plus élevé de développer un trouble schizophrénique en cas de consommation de cannabis (37).

Figure 1. Illustration du modèle vulnérabilité-stress selon Millan et al. (38) en version française



1.6. Comorbidités somatiques et psychiatriques

La prévalence des comorbidités est deux à trois fois plus élevée (21,8-36,0 %) chez les personnes concernées par un trouble schizophrénique par rapport à la population générale.

Les comorbidités sont responsables d'une surmortalité des personnes concernées par un trouble schizophrénique (39). Toute cause confondue, celle-ci est triplée par rapport à la population générale (39). La première cause de mortalité chez les patients atteints d'un trouble schizophrénique reste le suicide suivi des causes respiratoires (pneumopathie), infectieuses, endocriniennes dont le diabète, les troubles liés à l'usage d'alcool, cardio et cérébro-vasculaires et enfin cancéreuses (39).

Cet écart peut par exemple être expliqué par une plus grande proportion de syndrome métabolique dans cette population (25% des patients avec une fréquence doublée comparativement à la population générale) (40), un tabagisme plus important, par les effets métaboliques des antipsychotiques (traitement pharmacologique de référence des troubles schizophréniques) et par un accès et une qualité de soins somatiques réduits (41).

Les comorbidités psychiatriques sont également très fréquentes chez les personnes concernées par un trouble schizophrénique. En effet, près d'un tiers d'entre eux aurait un épisode dépressif caractérisé comorbide non diagnostiqué et non traité (42), impactant leur qualité de vie (43). Les troubles anxieux comorbides sont également très fréquents avec environ 15 à 30% de trouble anxieux spécifique associé (44) avec la phobie sociale et le trouble de stress post-traumatique au premier plan.

La proportion de pathologies duelles (présence comorbide d'un ou plusieurs troubles psychiatriques et d'une ou plusieurs addictions) parmi cette population est particulièrement importante. Des études ont mis en évidence une prévalence de 16,8 à 38,2% sur la vie entière d'abus d'alcool et d'alcoolodépendance dans cette population (45). Concernant le tabac, les troubles schizophréniques constituent les troubles psychiatriques associés à une prévalence parmi les plus élevées de dépendance au tabac (46). En effet, plus de 50% des patients avec un trouble schizophrénique fument contre 30% de la population générale (47) Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la substance psychoactive la plus consommée par cette population (48) : entre 13% et 42% présentant un usage, ou une dépendance au cannabis au cours de leur vie (49).

1.7. Prise en soins

La prise en soins des personnes concernées par un trouble schizophrénique doit être la plus globale possible alliant stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses au service du rétablissement de ces personnes. Le rétablissement ne fait pas référence à une guérison clinique ou à une disparition des symptômes mais à une possibilité de redonner au patient du sens à sa vie à travers des activités et un mode de vie satisfaisant.

Il peut être divisé en plusieurs dimensions :

- Le rétablissement clinique correspondant à la réduction, la rémission ou la suspension des symptômes.
- Le rétablissement social correspondant à l'accès au logement, au travail et à des relations sociales satisfaisantes.
- Le rétablissement fonctionnel correspondant au fait d'avoir les capacités concrètes d'affronter les difficultés du quotidien
- Le rétablissement personnel correspondant au fait d'avoir une bonne estime de soi-même et à l'accomplissement de ses propres objectifs.

Pour y parvenir, les personnes devraient pouvoir bénéficier de soins de réhabilitation psychosociale comprenant un certain nombre « d'outils » permettant d'accompagner les personnes vers le rétablissement.

1.7.1. Traitements non pharmacologiques :

1.7.1.1. Les soins de réhabilitation psychosociale :

La **remédiation cognitive** vise à renforcer les fonctions cognitives altérées responsables de difficultés fonctionnelles en s'appuyant sur les ressources cognitives préservées de la personne (notamment dans les domaines attentionnels, mnésiques et exécutifs) (50). Basée sur un entraînement cognitif, celle-ci est efficace positivement sur le fonctionnement individuel (51). Il existe de nombreux programmes de remédiation cognitive qui diffèrent selon les fonctions cognitives que l'on souhaite travailler avec la personne et selon les objectifs qu'il se sera fixé. En général, les programmes sont réalisés à raison de plusieurs séances hebdomadaires en individuel ou en groupe avec une évaluation fonctionnelle, neuropsychologique et médicale avant et après programme. La remédiation cognitive a son intérêt dans la prise en charge des troubles schizophréniques (51).

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) ou psychoéducation permet à la personne de mieux comprendre ses symptômes, son traitement et d'améliorer son observance (52) – évitant ainsi les rechutes (53). Elle peut se faire au travers de programmes dédiés ayant une labélisation de l'Agence Régionale de Santé. Les programmes d'ETP sont en général composés de plusieurs modules traitant de différents aspects du quotidien (symptômes, traitement, hygiène, vivre ensemble etc.).

Les **programmes de psychoéducation des familles** et aidants sont indispensables pour les impliquer dans le parcours de soins des personnes concernées. Ils contribuent à l'amélioration de la qualité de vie du patient ainsi que de son entourage (54), à l'acquisition de connaissances autour des troubles (55) et permettent ainsi de prévenir les rechutes et les ré-hospitalisations (56). De plus ils contribueraient à réduire la stigmatisation des troubles schizophréniques (54). Plusieurs groupes de psychoéducation des familles existent en France tels que le programme PROFAMILLE pour les aidants de personnes concernées par un trouble schizophrénique ou bipolaire ou le programme BREF dont l'organisation est soutenue par les associations de famille dont la représentante principale en France reste l'UNAFAM (Union Nationale de Famille et Amis de personnes Malades et/ou handicapées psychiques).

Les **thérapies cognitivo-comportementale (TCC)** sont des thérapies protocolisées dites brèves visant à identifier et modifier les schémas de pensée et les comportements pathologiques. Elles permettent au patient de gérer ses symptômes négatifs (57) mais aussi positifs (58), et lutter contre le repli social (59). Sa supériorité par rapport aux autres thérapies dans les troubles schizophréniques est encore débattue (60,61).

1.7.1.2. Les techniques de neuromodulation

L'**électroconvulsivothérapie (ECT)** est recommandée dans les formes catatoniques (62) et en troisième ligne dans la résistance aux traitements antipsychotiques dans les troubles schizophréniques hors situation d'urgence. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et la stimulation magnétique transcrânienne par courant direct (tDCS) peuvent être proposées notamment dans le syndrome négatif et les hallucinations résistantes. Ces techniques en adjonction des thérapeutiques médicamenteuses présentent un intérêt par rapport à l'ECT en termes de simplicité d'utilisation et de tolérance. Le traitement pharmacologique demeure indispensable, reposant sur une évaluation fine de son efficacité, de sa tolérance et du choix du patient.

1.7.2. Traitement pharmacologique personnalisé

Le traitement pharmacologique de référence des troubles schizophréniques repose sur les antipsychotiques. Un grand nombre d'essais cliniques confirment que ces médicaments réduisent les symptômes, en particulier les symptômes positifs mais aussi, dans une certaine mesure, les symptômes négatifs, et améliorent le fonctionnement social (63). Cependant, ces médicaments ont également des effets secondaires importants, notamment la sédation, la prise de poids, les symptômes extrapyramidaux, l'akathisie (agitation subjective), et les dyskinesies tardives (63).

De plus, environ un tiers des personnes ne répondraient pas aux antipsychotiques classiques (64–66). Ces patients sont alors définis comme « résistants » (concept que nous définirons par la suite) et devraient bénéficier d'un traitement par clozapine, seul antipsychotique actuel ayant prouvé une efficacité supérieure aux autres antipsychotiques (67).

1.8. Évolution et pronostic des troubles schizophréniques

Dans le passé, il était largement accepté qu'il existait une dégradation cognitive progressive des troubles schizophréniques. La description de la "démence précoce" par Kraepelin suggérait une progression continue, similaire à celle des syndromes démentiels. Cette croyance en une évolution constamment négative était si profondément enracinée que si des patients atteints de schizophrénie montraient des signes de rétablissement ou connaissaient une rémission prolongée, on avait tendance à penser qu'ils avaient été mal diagnostiqués.

Plus récemment, des études épidémiologiques sur les troubles schizophréniques ont remis en question cette perspective en démontrant une grande hétérogénéité dans l'évolution de ces troubles : un tiers des patients sous traitement bénéficierait d'une amélioration significative et durable, un tiers présenterait une amélioration partielle des symptômes et de la fonctionnalité avec des périodes de rechute, et environ un tiers ne répondraient pas aux antipsychotiques classiques et répondraient alors aux critères de trouble schizophrénique résistant (68,69).

Plusieurs facteurs de bons et de mauvais pronostics ont été identifiés dans la littérature.

Le niveau de fonctionnement pré-morbide, un bon niveau scolaire, la qualité de l'entourage familial et social, une bonne adhésion au traitement dans la première année suivant le premier épisode psychotique, la prise en charge précoce des troubles liés à l'usage de substances comorbides, un âge de début tardif des troubles, des antécédents familiaux de troubles de

l'humeur, une faible intensité des altérations cognitives, une faible durée de psychose non traitée sont associés à une évolution favorable des troubles schizophréniques

En revanche, les facteurs associés à un pronostic défavorable comprennent le sexe masculin (70) (étant donné que les femmes semblent mieux répondre aux traitements antipsychotiques), un début précoce des symptômes, un mauvais fonctionnement pré-morbide, la présence de troubles liés à l'usage de substances comorbide, des antécédents familiaux de schizophrénie, des symptômes négatifs sévères, une faible conscience des troubles et une durée importante de psychose non traitée (71–73).

2. RESISTANCE & ULTRARESISTANCE

2.1. Définitions

En 2017, une revue de la littérature (74) mettait en évidence l'hétérogénéité des critères utilisés pour définir la résistance dans les troubles schizophréniques (Annexe 4).

Les différentes recommandations internationales (Annexe 3) la définissent comme l'absence de réponse après au moins deux lignes de traitement antipsychotique, à dose efficace, pendant une durée suffisante. Devant l'hétérogénéité des études portant sur le sujet de la résistance et de l'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques, un groupe d'expert, le TRRIP (Treatment Response and Resistance in Psychosis Group ou TRRIP Group) a proposé des critères de définitions plus précis (74).

| DOMAINE | Critères MINIMUM | Critères OPTIMUM |
|---------------------------------------|---|--|
| SYMPTOMES ACTUELS : | | |
| Évaluation | Utilisation d'échelles standardisées (PANSS) | Évaluation prospective de traitement en utilisant des échelles standardisées |
| Sévérité | Sévérité moyenne a minima | + <20% réduction des symptômes durant une étude prospective ou observationnelle |
| Durée des symptômes | ≥ 12 semaines | + spécification de la durée de résistance au traitement |
| Fonctionnement | Au minimum altération moyenne du fonctionnement objectivée par une échelle standardisée de type SOFAS | |
| REPONSE ADEQUATE AU TRAITEMENT | | |
| Réponses précédentes | Informations à recueillir à partir des rapports des patients/soignants, des notes du personnel, des dossiers et des plans de soins infirmiers | |
| Durée | ≥ 6 semaines à dose thérapeutique Consigner les durées minimum et moyenne pour chaque traitement | |
| Dose thérapeutique | ≥ 600 mg d'équivalent chlorpromazine/jour Consigner les dosages minimum et moyen pour chaque traitement | |
| Nombre d'antipsychotiques | ≥ essai de 2 ttt AP différents Spécifier la médiane du nombre d'échecs de traitement antipsychotique | + au moins un des ttt utilisés est un AP injectable d'action prolongée (≥ 4 mois) |
| Observance | ≥ 80% des doses prescrites prises Objectivée par 2 sources distinctes. Monitoring plasmatique 1/mois | + Monitoring plasmatique à deux temps distincts deux semaines, sans notification préalable |
| Symptômes | Positif, négatif et désorganisation | |
| Durée d'évolution des symptômes | Début précoce (moins d'1 an de traitement) – moyen terme (1-5 ans de traitement) et sur le long terme (> 5 ans de traitement) | |

Les auteurs définissent l'ultra-résistance comme le regroupement de tous les critères sus-cités associés à l'**échec de réponse à la clozapine** en insistant sur l'importance d'un taux de clozapine plasmatique > 350ng/mL.

Ils dissocient également la résistance dite primaire, présente dès l'initiation du traitement antipsychotique à l'inverse de la résistance secondaire dite tardive, où il existerait une réponse initiale.

Pour une bonne compréhension dans la suite de ce travail : les patients dits résistants au traitement seront dits patients SRT et les patients résistants à la clozapine (ultra-résistants) seront dénommés patients SURT, selon les critères du TRRIP (74).

2.2. Facteurs associés à la résistance et l'ultra-résistance

2.2.1. Facteurs socio-démographiques

Le risque de développer une résistance au traitement antipsychotique serait 1,5 fois supérieur chez les hommes que les femmes (65,75). Le mois de naissance pourrait également être un facteur de résistance puisque une étude retrouvait que les patients nés en hiver avaient un risque accru de développer une forme résistante (76). Ce facteur de risque saisonnier serait d'autant plus important lorsqu'associé aux latitudes les plus éloignées de l'équateur (77). L'âge précoce de début des troubles (78), de la prescription du premier antipsychotique ainsi que la présence de troubles cognitifs pré-morbides constitueraient également des facteurs de risque de SRT (79).

Il n'existerait pas de différence que ce soit en terme démographique, clinique ou de fonctionnement pré-morbide entre trouble schizophrénique résistant primaire ou secondaire hormis un âge plus précoce de premier épisode psychotique pour les formes résistantes secondaires (75,80).

2.2.2. Facteurs cliniques

Les patients SRT présenteraient une durée de psychose non traitée plus longue et une sévérité plus importante des symptômes négatifs (75,81), ainsi qu'un syndrome de désorganisation cognitive plus important (82). Un nombre de jours d'hospitalisation plus élevé dans les trois mois précédant et suivant le premier antipsychotique, un suivi psychiatrique ou

psychologique précédant l'instauration du premier antipsychotique seraient également des facteurs prédictifs de SRT.

La précocité de symptômes extrapyramidaux au début du traitement est un facteur de risque de SRT, tout comme un plus grand nombre de rechutes liées à la non-observance et à l'abus de substances (75,81). La présence de signes neurologiques mineurs est également un facteur prédictif de résistance (83). D'autres indicateurs de SRT peuvent inclure les complications obstétricales, les infections néonatales, une mauvaise adaptation sociale pré-morbide et un manque de compréhension de la maladie (75,84,85).

2.2.3. Facteurs neurobiologiques

L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques pourrait participer à la résistance via une majoration de l'affinité des récepteurs D2 ou une augmentation de leur nombre (86–90). Elle pourrait être également médiée par un blocage prolongé des récepteurs post-synaptique via l'action inhibitrice des antipsychotiques – provoquant l'effet inverse attendu à savoir une majoration des symptômes psychotiques et une iatrogénie sur le plan moteur. Le pendant de cette théorie est l'hypothèse normo-dopaminergique où les patients atteints d'un trouble schizophrénique résistant n'auraient pas d'hyperdopaminergie. Elle est soutenue par d'autres études mettant en avant une corrélation entre la résistance et une diminution de la capacité de synthèse de la dopamine striatale, des concentrations de glutamate plus élevées dans le cortex cingulaire antérieur et des changements plus prononcés de la substance grise (91) (92) (cf théorie glutamatergique).

2.2.4. Autres facteurs

Vasileva et ses collaborateurs (93) suggèrent des relations entre la réponse au traitement antipsychotique et certains groupes bactériens (*Lactobacillus* spp et *Bacteroides* spp). Le microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle dans la médiation des effets de la clozapine (87).

Les processus inflammatoires et immunologiques quant à eux semblent avoir un rôle prépondérant dans la compréhension de la SRT ou la SURT. Dans le système nerveux périphérique ou central, la majoration des processus inflammatoires semble être un facteur de résistance (88). Des études précédentes ont établi un lien entre l'inflammation et la gravité clinique des patients résistants (89), notamment via l'étude de la CRP ultra-sensible et les cytokines pro-inflammatoires qui prédisposeraient à la résistance et à l'ultra-résistance.

L'ensemble des facteurs cités précédemment seraient principalement associés à la **résistance** dans les troubles schizophréniques. A notre connaissance, seules 6 études (51,75,94–97) dont une méta-analyse ont comparé des données socio-démographiques, cliniques et d'imagerie entre trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant. Selon ces études, le retard de prescription de la clozapine, une plus forte atrophie préfrontale et la prédominance de symptômes négatifs seraient des facteurs prédisposant à l'**ultra-résistance**.

2.3. Parcours de soins des personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant :

Peu d'études ont exploré et comparé le parcours de soins des personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant. Plusieurs facteurs relatifs au parcours de soins ont toutefois été identifiés comme des facteurs associés à la résistance et ultra-résistance dans les troubles schizophréniques.

Un délai d'instauration de la clozapine supérieur à deux ans suivant le diagnostic de résistance serait associé à une moindre réponse à la clozapine et donc à l'ultra-résistance (le délai moyen d'instauration de la clozapine étant estimé à 4 ans selon une étude) (94,98). C'est également le cas pour l'intensité des symptômes négatifs au début des troubles (99), le nombre d'hospitalisations et la multiplication des séquences d'antipsychotiques avant la mise en place de la clozapine (95).

Selon Shah et collaborateurs (94), seuls le retard d'instauration et le nombre d'hospitalisation avant instauration de la clozapine seraient significativement associés à l'ultra-résistance comparé à la résistance dans les troubles schizophréniques (94).

Plus précisément, les chances de réponse à long terme à la clozapine diminuaient de 6 % pour chaque année de retard dans l'instauration de la clozapine après le diagnostic de trouble schizophrénique résistant. De même, les chances de réponse à long terme à la clozapine à long terme diminuaient de 5 % pour chaque hospitalisation supplémentaire avant l'instauration de la clozapine (94).

Concernant les types de prises en soins proposées, aucune étude à notre connaissance ne s'y est intéressée. Ceci peut être en partie expliquée par un nombre de stratégies limitées pour les patients les plus résistants. Dans la pratique clinique, les stratégies médicamenteuses d'association ou d'augmentation de la clozapine chez les patients ayant été traités à posologie efficace de clozapine en monothérapie sont fréquemment utilisées (100) mais sans véritable bénéfice observé (62). La TCC montrerait également une efficacité mitigée et ce uniquement

sur les symptômes positifs (102) en dépit de plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés (101,102). L'électroconvulsivothérapie (ECT) serait actuellement la seule stratégie apportant un bénéfice mais reste peu accessible et ne serait efficace que sur les symptômes positifs réfractaires qui ne sont pas les plus marqués dans les troubles schizophréniques résistants et ultra-résistants (103,104). D'autres techniques de neuromodulation moins invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) ou la stimulation magnétique transcrânienne à courant direct (tDCS) semblent prometteuses mais ne sont actuellement pas encore recommandées dans la pratique clinique devant un faible niveau de preuve dans les troubles schizophréniques (105).

Nous émettons l'hypothèse qu'il existe des différences dans le parcours de soins des personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant. Ces différences pourraient permettre de mieux comprendre l'origine de la résistance et de l'ultra-résistance et d'éventuellement dégager des pistes d'amélioration en termes de stratégies de prise en soin.

3. OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif principal de notre travail est d'explorer et de comparer le parcours de soins entre un groupe de patients concernés par un trouble schizophrénique résistant et un groupe de patients avec un trouble schizophrénique ultra-résistant.

1. RECRUTEMENT DES PATIENTS

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux de tous les patients de la file active du Service Pathologies Résistantes de l'Établissement Public de Santé Mentale de l'Oise ayant un diagnostic de trouble schizophrénique résistant ou ultra-résistant avec accord et confirmation du diagnostic par leurs psychiatres référents.

Deux groupes expérimentaux ont été formés : un groupe de personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant (SRT) et un groupe de personnes concernées par un trouble schizophrénique ultra-résistant (SURT).

2. CRITERES

Seuls les patients dont la résistance au traitement ou la résistance à la clozapine a pu être déterminée de manière fiable en respectant les critères diagnostiques ont été inclus dans l'échantillon de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge compris entre 18 et 64 ans inclus
- Diagnostic F.20 CIM-10/DSM-5 de trouble schizophrénique.
- La résistance ou l'ultra-résistance étaient définies par les critères du TRIPP (Annexe 4)

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Présence d'un trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5/ Démences (F00 à F09 CIM-10)
- Présence d'un handicap intellectuel (F70 à F73 CIM-10)
- Présence d'un trouble mental et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome amnésique (F10.6, F10.73, F10.74, G31.2 CIM-10)

3. DONNEES

Les données de ce travail ont été recueillies à partir de données du dossier médical et de scores de plusieurs évaluations cliniques. Les évaluations cliniques ont été effectuées par des médecins psychiatres ou internes du service préalablement formés. L'ensemble des données ont été recueillies à la lecture des dossiers papiers et informatisés dans le logiciel Hopital Manager.

Les données **socio-démographiques** recueillies comprenaient :

- Sexe
- Âge
- Emploi
- Situation familiale
- Naissance en hiver
- Milieu de vie avant les troubles (Urbain, Non Urbain)
- Nombre d'enfants
- Nombre d'années d'études (BAC obtenu = 12 ans)

Les données **cliniques** comprenaient :

- Existence d'un syndrome métabolique
- Existence d'un trouble de personnalité
- Existence d'un trouble anxieux
- Existence d'un trouble de stress post-traumatique
- Les résultats de plusieurs échelles standardisées évaluant différentes dimensions symptomatiques, le niveau de gravité des troubles ou le niveau de fonctionnement.

Les différents scores et sous-scores aux **échelles** utilisées en pratique courante par le service étaient les suivants :

- **La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (106–108) :**

Echelle d'hétéro-évaluation à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême), qui évalue les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie. Elle permet de calculer un score total et des sous-scores dimensionnels. En se basant sur une récente méta-analyse (107), il a été opté pour l'utilisation de 5 dimensions donnant 5 scores différents en plus du score total (positive, négative, désorganisation, affective, excitation/hostilité).

- **La Self-assesment of negative symptoms (S.N.S) :**

La SNS est une échelle d'auto-évaluation présentée sous la forme d'un auto-questionnaire composée de 20 items. Chaque dimension de la symptomatologie négative (retrait social, diminution du ressenti émotionnel, alogie, avolition et anhédonie) est évaluée par 4 items. Chaque item a trois choix de réponse, côté de 0 à 2 correspondant respectivement à « pas du tout d'accord », « un peu d'accord » et « complètement d'accord ». Le questionnaire donne un score total sur 40 et des sous-scores (retrait social, diminution du ressenti émotionnel, Alogie, Avolition, Anhédonie) (109).

- **La Thought and Language Communication (TLC) :**

L'échelle d'évaluation de la pensée, du langage et de la communication (Thought Language and communication (TLC) (110,111) : échelle d'hétéro-évaluation composée de 18 items. Elle donne un score global et des sous-scores d'évaluation des troubles formels de la pensée (forme positive et négative) (112).

- **L'Echelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) :**

L'échelle hétéro-évaluative (traduction française) de la "Global Assessment of Functioning Scale" ou GAF, qui vise à évaluer le fonctionnement général d'un sujet à un instant t, et donnant un score de 1 (individu le plus malade) à 100 (individu indemne de symptômes et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille). L'échelle est divisée en 10 intervalles égaux allant de 1 à 10, 11 à 20, 21 à 30, etc. Chaque intervalle est défini par une longue phrase décrivant à la fois : les symptômes possiblement présentés par le sujet, éventuellement son comportement et son niveau de fonctionnement.

- **La Severity Clinical Global Impression scale (CGI-S) (113) :**

La première impression clinique globale évalue la gravité du trouble psychiatrique actuel du patient allant de 0 (non évalué) à 7 (parmi les patients les plus malades) avec 1 correspondant à « Normal, pas du tout malade ». Elle prend en compte toutes les informations disponibles, y compris une connaissance des antécédents du patient, de sa situation psychosociale, de ses symptômes, de son comportement et de l'impact des symptômes sur la capacité du patient à fonctionner.

- **L' Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)) (114) :**

L'auto-questionnaire d'évaluation du mésusage et de la dépendance à l'alcool, traduite en français (115), composé de 10 items, cotés de 0 à 4 correspond à la fréquence de la consommation d'alcool et de ses conséquences. Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et à 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage d'alcool. Un score supérieur à 12 chez l'homme et chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool.

- **Le Test de Fagerström : (116,117) :**

Le questionnaire d'auto-évaluation de la dépendance physique à la nicotine par la quantité et la fréquence de consommation de tabac, composé de six items, cotés de 0 à 10. La dépendance est jugée nulle si le score est de 0 à 2, faible de 3 ou 4, moyenne de 5 ou 6, forte de 7 ou 8 et très forte de 9 ou 10.

- **Le Cannabis Abuse Screening Test (CAST)) :**

Le questionnaire d'auto-évaluation de l'usage de cannabis, traduit en français (118), composé de six items évalue la consommation de cannabis. Deux réponses positives montreraient la nécessité d'interroger la personne sur les conséquences de sa consommation.

- **L'Insight de Beck ou BCIS (Beck cognitive insight scale) :**

L'échelle d'auto-évaluation de l'insight composée de 15 items, cotés de 0 à 3 correspondant respectivement à « pas d'accord », « légèrement d'accord », « assez d'accord » et « tout à fait d'accord ». Elle explore deux composantes principales : la composante d'introspection et la composante de certitude au sujet des croyances et des jugements (119)

- **La Schizophrenia Quality of Life -18 (SQoL-18) :**

L'échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'un trouble schizophrénique. Chaque item a une cotation pouvant aller de 1 à 5 (1 = beaucoup moins que souhaité ; 5 = plus que souhaité). Elle s'intéresse à huit champs de la vie (l'estime de soi, la résilience, la capacité à être autonome, la santé physique, les relations avec la famille, les relations amicales, la vie amoureuse et le bien être psychologique) et mesure l'impact de la schizophrénie sur la vie des patients et permet de suivre l'évolution de la maladie. (120,121).

- **La Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS) :**

L'échelle d'auto-évaluation du bien-être mental est composée de 14 items, cotés de 1 à 5 correspondant à « jamais », « rarement », « parfois », « souvent » et « tout le temps ». Selon les auteurs, un score inférieur à 51 témoignerait d'une diminution du bien-être mental (122).

- **La Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale (GASS) :**

L'échelle d'auto-évaluation des effets secondaires des antipsychotique. Elle présente plusieurs avantages par rapport à d'autres questionnaires d'auto-évaluation par sa courte durée de passation. Elle a été traduite en français par l'équipe médicale du Service Pathologies Résistantes, et évalue de façon globale les effets secondaires. Pour chaque question, les patients peuvent indiquer la fréquence de l'effet secondaire rapporté (jamais, une fois, quelques fois et tous les jours, notés respectivement 0, 1, 2 et 3), puis le niveau de détresse déterminé pour chaque effet secondaire (noté de 1 à 10). Vingt questions se rapportent à la semaine précédente, tandis que les deux dernières questions (sur les changements dans les ménarches et la prise de poids) se rapportent aux trois mois précédents. Le score total de l'échelle est donné par la somme des fréquences des items (123).

- **L'UKU Side Effect Self Rating Scale - Clinical version (UKU-SERS-Clin) :**

L'hétéro-questionnaire d'évaluation multi-domaines des effets secondaires des traitements psychotropes le plus utilisé en recherche. Chaque item de l'UKU est évalué sur une échelle de quatre points allant de 0 à 3. Dans la plupart des cas, 0 correspond à l'absence (ou doute) du symptôme évalué et 1,2 et 3 indiquent la présence du symptôme à différents degrés (de léger à sévère) avec des critères de sévérité différents pour chaque item. Il permet d'obtenir un score global pour l'ensemble des effets secondaires.

Plusieurs données concernant le **parcours de soins** ont été recueillies :

- Âge au diagnostic
- Âge de la première hospitalisation en psychiatrie
- Le nombre moyen de jours de la première hospitalisation en psychiatrie
- Le nombre d'hospitalisation en psychiatrie
- Le nombre d'hospitalisation sans consentement
- Le nombre total de jours passés en hospitalisation complète
- L'âge de la première prescription d'un traitement psychotrope
- L'âge de la première prescription d'un traitement antipsychotique
- Le nombre de séquence de traitements antipsychotiques reçus

- Pour le traitement antipsychotique actuel, la dose totale en mg/j d'équivalent chlorpromazine
- L'âge de prescription actuelle de la clozapine
- La durée totale en semaines de traitement par clozapine depuis sa dernière instauration
- Le dosage sérique de clozapine
- Le dosage sérique de norclozapine
- Le ratio métabolique (clozapine/norclozapine)
- Les patients ayant bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique
- Les patients ayant bénéficié d'un programme de remédiation cognitive
- Les patients ayant bénéficié d'une thérapie cognitivo-comportementale
- Psychoéducation des familles
- Les patients ayant bénéficié d'électroconvulsivothérapie

Le calcul des durées dans le cadre du parcours de soins a été réalisé via un tableur intermédiaire avec entrée manuelle des données.

La réponse au traitement a été évaluée rétrospectivement par l'examen des dossiers par un évaluateur principal afin d'assurer la cohérence, les ambiguïtés étant résolues par une discussion avec le psychiatre référent. En s'appuyant sur les données de la littérature, les patients étaient considérés comme répondeurs si le score total à la PANSS était inférieur à 60 et si le score à l'EGF était supérieur à 50 et si le score à la CGI-S était inférieur à 4 (124–126).

Conformément aux lois de protections des données et aux réglementations éthiques, toutes les données ont été anonymisées et traitées de manière confidentielle.

4. ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel XL-Stats 2023.1.4. La normalité de chacune des variables a été explorée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk.

4.1. Caractéristiques de la population

Les variables sociodémographiques et cliniques ont été comparées entre les deux groupes expérimentaux avec des tests de Student pour échantillons indépendants (ou de Mann-Whitney si elles ne suivaient pas une loi normale) pour les variables quantitatives et des tests du Khi-2 (ou tests exacts de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées) pour les variables catégorielles.

4.2. Critère de jugement principal

Les données quantitatives concernant le parcours de soins ont été comparées entre les deux groupes expérimentaux avec des tests de Student pour échantillons indépendants (ou de Mann-Whitney si elles ne suivaient pas une loi normale).

RESULTATS

Au total, 31 dossiers de patients suivis au sein du Service Pathologies Résistantes ont été retenus suivant les critères d'inclusion. Aucun dossier n'a été exclu de l'analyse. Neuf patients avaient un diagnostic de trouble schizophrénique résistant contre vingt-deux avec un trouble schizophrénique ultra-résistant. En s'appuyant sur les critères de définition de réponse au traitement que nous avons établi (score total à la PANSS < 60 + Score EGF > 50 + Score CGI-S < 4), seul un patient de l'échantillon répondait aux critères de réponse au traitement.

1. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Le sex ratio entre les deux groupes était d'une femme pour trois hommes (Tableau 1) et l'âge moyen sur l'ensemble de l'échantillon était de 45,2 ans (Tableau 2). La majorité des patients était sans emploi et célibataire sans différence significative entre les groupes (Tableau 1). La quasi-totalité des patients vivaient en milieu urbain lors de l'apparition des troubles quel que soit le groupe (Tableau 1). Enfin il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le fait d'être né en hiver ou le nombre d'enfants. (Tableau 1 et 2).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques qualitatives du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|---|-------------|---------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | χ^2 |
| Sexe – (Homme) | 6 (66,7) | 16 (72,7) | 0,114 |
| Situation familiale - (Célibataire) | 7 (77,8) | 22 (100) | 5,23 |
| Emploi - (Sans emploi) | 7 (77,8) | 22 (100) | 5,23 |
| Naissance en hiver | 3 (33,3) | 7 (31,8) | 0,007 |
| Milieu de vie avant les troubles (Urbain) | 9 (100) | 20 (90,9) | 0,875 |

n : nombre ; % : pourcentage ; χ^2 : test du Khi 2 ;

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; ***: $< 0,0001$

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques quantitatives du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT).

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|--------------------------|--------------|---------------|-------------|
| | m (ET) | m (ET) | U/t |
| Âge | 45,7 (10,4) | 44,7 (12,9) | 0,214 |
| Nombre d'enfants | 0,556 (1,13) | 0,182 (0,67) | 179 |
| Nombre d'années d'études | 11,1 (2,32) | 10,5 (2,15) | 0,65 |

m : moyenne ; *ET* : écart-type ; *U* : test de Mann Whitney ; Nombre d'années d'études avec comme référence : baccalauréat obtenu = 12 ans d'études ;

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; ***: $< 0,0001$

2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Concernant les comorbidités somatiques et psychiatriques, près d'un tiers des patients présentaient un syndrome métabolique (Tableau 3) et seuls les patients SURT présentaient une comorbidité psychiatrique mais sans que cette différence soit significative avec le groupe SRT. (Tableau 3). De plus, on retrouvait plus d'antécédents de tentatives de suicide dans le groupe SURT mais sans différence significative avec le groupe SRT (Tableau 4).

Tableau 3 – Comorbidités psychiatriques et somatiques du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|----------------------|-------------|---------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | χ^2 |
| Syndrome métabolique | 3 (33,3) | 8 (36,7) | 0,026 |
| Tb de personnalité | 0 | 1 (4,55) | 0,423 |
| Trouble anxieux | 0 | 2 (9,09) | 0,875 |
| TSPT | 0 | 2 (9,09) | 0,875 |

n : nombre ; % : pourcentage ; χ^2 : test du Khi 2 ; *Tb* : trouble ; *TSPT* : trouble de stress post-traumatique

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; ***: $< 0,0001$

Concernant les comorbidités addictologiques actuelles, peu de patients répondaient aux critères de pathologie duelle. En effet, seuls 9% des patients SRT et 4% des patients SURT présentait une comorbidité addictologique autre que le tabac, sans différence significative entre les groupes. On retrouvait en revanche une proportion importante de trouble de l'usage de tabac à type de dépendance dans les deux groupes avec plus de 60% de patients concernées (groupe SRT, n = 9, 66,7%) et groupe SURT, n= 21, 63,4%) mais sans différence significative ($\chi^2 = 0,026$, p = 0,873).

Concernant la présentation clinique des patients, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes. Toutefois nous avons retrouvé plusieurs tendances. Les sous-scores de désorganisation et d'excitation de la PANSS étaient plus élevés dans le groupe SURT Cette tendance était également retrouvée pour le score à l'échelle TLC, reflétant en partie la désorganisation, dans le groupe SURT comparé au groupe SRT. (Tableau 4). De plus le niveau de fonctionnement des patients du groupe SURT était inférieur à celui des patients du groupe SRT. La conscience des troubles était quant à elle plus faible dans le groupe SRT comparée au groupe SURT (Tableau 4).

Quant à la gravité des troubles, la majorité des patients étaient considérés comme modérément ou gravement malades (scores à la CGI entre 4 et 5) sans différence entre les deux groupes. En outre, concernant le niveau de bien-être mental et la qualité de vie, les patients du groupe SURT avaient un niveau de qualité de vie significativement supérieur aux patients du groupe SRT mais sans différence concernant le niveau de bien-être mental (Tableau 4). Enfin, les patients SRT avaient tendance à rapporter davantage d'effets indésirables que les patients SURT (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|--|---------------|---------------|----------------|
| | m (ET) | m (ET) | U/t |
| Nombre de TS | 0,233 (0,464) | 1,46 (0,294) | 339 |
| PANSS Totale | 67 (20,4) | 71,3 (14,3) | - 0,673 |
| PANSS Positive | 14,1 (5,86) | 13,9 (5,86) | 0,093 |
| PANSS Négative | 16,6 (8,11) | 17,1 (6,86) | 525 |
| PANSS Désorganisation | 11,9 (4,81) | 15 (5,46) | -1,487 |
| PANSS Affective | 6,22 (2,22) | 2,27 (2,49) | 509 |
| PANSS Excitation | 5, 22 (0,97) | 6,09 (2,60) | 489 |
| TLC | 6,89 (5,49) | 7,82 (5,72) | 524 |
| EGF | 50 (18,7) | 38 (12,7) | 462 |
| CGI | 4,56 (0,73) | 5 (0,69) | 417 |
| GASS | 16,4 (9,14) | 14,1 (8,37) | 525 |
| Insight de Beck | 15,6 (5,79) | 21,6 (7,49) | 522 |
| SNS Totale | 16,9 (5,35) | 16,9 (5,71) | -0,009 |
| SNS Retrait social | 3,11 (2,03) | 3,77 (1,85) | - 0,880 |
| SNS Diminution du ressenti émotionnel | 3,89 (1,54) | 4,23 (1,77) | -0,500 |
| SNS Alogie | 4,11 (2,09) | 3,09 (1,77) | 1,39 |
| SNS Anhédonie | 2 (1,32) | 2,46 (1,44) | - 0,816 |
| SNS Avolition | 3,78 (2,33) | 3,46 (1,99) | 0,390 |
| WEMWBS | 43,7 (5,92) | 43,7 (9,66) | - 0,004 |
| SQOL | 38,4 (14,4) | 50 (14,01) | - 2,08* |
| UKU – SERS - Clin | 16,11 (11,3) | 12,4 (5,50) | 1,04 |

m : moyenne ; ET : écart-type ; U : test de Mann Whitney ; t : test de Student ; TS : tentative de suicide ; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; TLD : Thought and Language Disorder ; EGF : Echelle d'Evaluation Globale Fonctionnelle ; CGI : Clinical Global Impressions scale ; GASS : Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale ; SNS : Self-assesment of Negative Symptoms ; WEMWBS : Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale ; SQol : Subjective Quality of Life ; UKU-SERS-Clin : UKU Side Effect Self Rating Scale Clinical version ;

: p < 0,05 ; **: p < 0,001; *: < 0,0001*

3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

L'âge au diagnostic était plus précoce pour les patients SURT avec une première hospitalisation en moyenne cinq ans plus tôt comparé aux patients du groupe SRT sans qu'il n'y ait de différence significative (Tableau 5). Les patients du groupe SURT avaient également plus d'antécédent d'hospitalisation sans consentement et un nombre total de jours d'hospitalisation supérieur par rapport au groupe SRT (Tableau 5).

Concernant le suivi somatique, un tiers des patients SRT (n = 6 ; 33,3%) et près de deux tiers des patients SURT (n = 16 ; 72,7%) n'avaient pas de suivi par un médecin généraliste avec une différence intergroupe à la limite de la significativité ($\chi^2 = 4,18$, p = 0,056).

Tableau 5 : Parcours de soins du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| | m (ET) | m (ET) | U/t |
| Âge au diagnostic | 29,2 (9,55) | 25,0 (8,82) | 524 |
| Âge 1 ^{ère} H° en Ψ | 27,4 (9,27) | 22,3 (5,77) | 526 |
| Nbre H° en Ψ | 14,1 (13,8) | 15 (11,8) | 527 |
| Nbre H° SC | 6,56 (8,31) | 7,86 (8,32) | 524 |
| H° complète (jours) | 2268 (2130) | 3301 (2440) | 528 |

m : moyenne ; *ET* : écart-type ; *U* : test de Mann Whitney ; *t* : test de Student ; *Âge au diagnostic* : diagnostic posé par un psychiatre ; *H°* : hospitalisation ; *Ψ* : psychiatrie ; *Nbre* : nombre ; *SC* : sous contrainte

*: p < 0,05 ; **: p < 0,001; ***: < 0,0001

Concernant l'historique et la prescription médicamenteuse actuelle, en moyenne, les patients du groupe SURT ont un traitement antipsychotique quatre ans plus tôt que les patients du groupe SRT sans différence significative. Le nombre de séquence de traitements reçus était comparable entre les deux groupes et le traitement était stable (pas de modification de posologie depuis au moins six semaines) pour plus de 80% des patients quel que soit le groupe. La posologie d'antipsychotique en équivalent chlorpromazine reçue par les patients du groupe SRT était supérieure à celle reçue par les patients SURT sans différence significative.

Tableau 6 : Données quantitatives sur les prescriptions des traitements antipsychotiques du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|--|-------------|---------------|-------------|
| | m (ET) | m (ET) | U |
| Âge 1 ^{ère} prescription ttt psychotrope | 26,9 (9,96) | 22,1 (6,01) | 525 |
| Âge 1 ^{ère} prescription ttt antipsychotique | 26,9 (9,96) | 22,2 (6,04) | 526 |
| Nombre de séquence de ttt antipsychotique | 7,56 (3,40) | 8,00 (2,14) | 521 |
| Eq Chlorpromazine dose totale (mg/j) | 1300 (1538) | 998 (1503) | 526 |

m : moyenne ; ET : écart-type ; U : test de Mann Whitney ; ttt : traitement ; Eq : équivalent ; mg : milligramme

: p < 0,05 ; **: p < 0,001; *: < 0,0001*

Concernant la prescription de la clozapine, un tiers des patients SRT étaient sous clozapine. On explique l'absence de prescription pour cinq d'entre eux par un retard de prescription. Le dernier patient SRT qui ne bénéficiait pas de clozapine l'avait déjà eue par le passé mais rapportait une mauvaise tolérance et une pénibilité à maintenir le traitement (notamment par la prise de sang mensuelle). Le seul patient SURT n'ayant pas de clozapine auparavant présenté un effet indésirable grave (syndrome occlusif) ayant nécessité son arrêt. L'âge moyen de début de première prescription était d'environ 40 ans dans les deux groupes (Tableau 7) et la posologie était stable depuis plus de 12 semaines pour plus de 90% des patients quel que soit le groupe. Les taux sériques de clozapine et de norclozapine des deux groupes étaient tous les deux situés dans la marge thérapeutique (150-500 ng/mL).

Tableau 7 : Données quantitatives sur les prescriptions de clozapine du groupe schizophrénie résistante (SRT) et du groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 3) | SURT (n = 21) | SRT vs SURT |
|-------------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| | m (ET) | m (ET) | U / t |
| Âge prescription clozapine actuelle | 38 (15,9) | 40,4 (11,5) | - 0,324 |
| Durée totale clozapine (semaines) | 124 (172) | 143 (88,4) | - 0,320 |
| CLZ (ng/mL) | 298 (177) | 583 (222) | - 2,11 |
| NCLZ (ng/mL) | 185 (138) | 310 (156) | - 1,31 |
| Ratio CLZ/NCLZ | 2,14 (1,13) | 2,10 (0,73) | 0,102 |

m : moyenne ; ET : écart-type ; U : test de Mann Whitney ; CLZ : clozapinémie ; NCLZ : norclozapinémie ; ng : nanogramme ; mL : millilitre

: p < 0,05 ; **: p < 0,001; *: < 0,0001*

86% des patients du groupe SURT avaient bénéficié d'au moins un soin de réhabilitation psychosociale comparés aux patients du groupe SRT dont la proportion était d'environ 50%. Moins de 10% des patients SRT et SURT ont bénéficié d'une thérapie cognitivo-comportementale. Seuls trois patients de l'échantillon ont bénéficié de séances de sismothérapie et aucun d'entre eux n'avait bénéficié de stimulation magnétique transcrânienne ou de stimulation magnétique à courtant direct.

Tableau 8 : Thérapeutiques non médicamenteuses reçues par le groupe schizophrénie résistante (SRT) et le groupe schizophrénie ultra-résistante (SURT)

| | SRT (n = 9) | SURT (n = 22) | SRT vs SURT |
|------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | χ^2 |
| ETP | 4 (44,5) | 18 (85,7) | 5,49* |
| Remédiation cognitive | 5 (55,6) | 13 (61,9) | 0,106 |
| TCC | 1 (11,1) | 1 (4,76) | 0,408 |
| Psychoéducation des familles | 1 (11,1) | 1 (4,76) | 0,408 |
| ECT | 0 | 3 (14,3) | 1,43 |

n : nombre ; % : pourcentage ; χ^2 : test du Khi 2 ; ETP : programme d'éducation thérapeutique ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; ECT : électro-convulsivothérapie

: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; *: $< 0,0001$*

DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail était d'explorer et de comparer le parcours de soins entre un groupe de patients concernés par un trouble schizophrénique résistant et un groupe de patients concernés par un trouble schizophrénique ultra-résistant définis selon les critères du TRRIP (74).

A notre connaissance, seules six études (75,94–97,127) se sont intéressées particulièrement à ce type de données entre ces deux types de population. Ces auteurs retrouvaient qu'un retard à l'instauration de la clozapine et que le nombre d'hospitalisations avant instauration étaient corrélés à l'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques. Toutefois, les auteurs n'utilisaient pas des critères de définition précis de la résistance et de l'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques comme recommandé par le TRRIP (74), notamment en ne prenant pas en compte les dosages plasmatiques des antipsychotiques ce qui pouvait engendrer un biais dans la catégorisation de leur population. Notre travail s'appuyait sur les critères du TRRIP (74) afin de nous assurer du diagnostic ce qui constituait une originalité de notre travail.

Les résultats de notre étude ne nous permettaient pas de confirmer notre hypothèse principale devant l'absence de résultats significatifs. Toutefois, ils ne pouvaient écarter cette hypothèse puisque plusieurs tendances pouvaient être dégagées.

En effet, concernant le parcours de soins, l'âge au diagnostic de trouble schizophrénique posé par un psychiatre et l'âge de la première hospitalisation en psychiatrie avaient tendance à être inférieurs dans le groupe SURT comparé au groupe SRT. Trois études dont la méta-analyse de Griffiths (95) se sont intéressées à comparer l'âge au diagnostic entre deux groupes : un groupe de personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et un groupe de trouble schizophrénique ultra-résistant et ne retrouvaient pas de différence significative (75,94,95). Bien que les échantillons de ces études étaient plus importants, les auteurs ne se sont pas appuyés sur les critères du TRRIP (74) comme nous l'avons souligné ci-dessus engendrant un biais dans la catégorisation des patients (75,94,95).

Les données concernant le parcours hospitalier entre les deux groupes allaient dans le sens d'un parcours de soins plus défavorable dans le groupe SURT comparé au groupe SRT avec un nombre moyen d'hospitalisations (et notamment sans consentement) plus important et un nombre moyen de jours d'hospitalisation plus important dans le groupe SURT sans qu'il n'y ait de différence d'âge moyen entre les deux groupes. Ces données allaient dans le sens de nos

résultats concernant l'âge au diagnostic et l'âge lors de la première hospitalisation qui était plus précoce dans le groupe SURT comparé au groupe SRT. Nos résultats corroborent ceux de Shah et collaborateurs (94) qui retrouvaient que les patients SURT avaient été significativement plus hospitalisés que les patients SRT, l'absence de significativité de nos résultats pouvant être expliquée par un manque de puissance.

Concernant la prescription des antipsychotiques et de la clozapine dans notre travail, nous retrouvons que les patients SURT avaient bénéficié plus précocement d'un premier traitement antipsychotique ou psychotrope plus généralement, que les patients SRT bien qu'il n'y ait pas de différence significative. Aucune étude à notre connaissance n'a étudié cette variable. De même les patients SURT de notre échantillon avaient légèrement bénéficié de plus de séquences d'antipsychotiques comparés aux patients SRT comme le soulignaient déjà Shah et collaborateurs (94). La faible puissance de notre étude pouvant encore expliquer l'absence de significativité. De même nous trouvons la même tendance que Shah et collaborateurs (94) concernant l'âge de première prescription de clozapine qui témoignait d'un retard de prescription plus important chez les patients SURT comparés aux patients SRT.

Enfin, la dose moyenne en équivalent chlorpromazine reçue tout antipsychotique confondu avait tendance à être inférieure dans le groupe SURT par rapport au groupe SRT contrairement à la dose moyenne de clozapine en équivalent chlorpromazine reçue qui avait tendance à être supérieure dans le groupe SURT. Ce dernier résultat était en accord avec les travaux de Shah (94) mais avec une dose moyenne de clozapine par jour en équivalent chlorpromazine supérieure dans le groupe ultra-résistant toutefois supérieure à nos résultats (dose moyenne estimée à 657mg/j). Les patients SURT de notre échantillon ayant bénéficié d'une réadaptation thérapeutique personnalisée, ceci explique que la dose moyenne tout antipsychotique confondu en équivalent chlorpromazine par jour inférieure comparée aux patients SRT de notre échantillon. Cette réadaptation thérapeutique explique également que l'équivalent chlorpromazine de clozapine chez les patients SURT de notre étude était inférieur à celui des patients SURT de l'étude de Shah (94).

Le ratio métabolique moyen défini par le rapport du dosage de la clozapinémie/dosage norclozapinémie était supérieur à deux pour tous les patients présents dans cette étude. Ce ratio peut être utilisé pour déterminer la qualité de l'absorption de la clozapine ainsi que la qualité de l'observance. Dans la littérature, il est préconisé que celui-ci soit compris entre 1,3 et 1,8 (128). Ce chiffre pouvait être expliqué par le fait que la plupart des patients du groupe SURT bénéficiaient d'un traitement concomitant par fluvoxamine ou fluoxétine. En effet, étant donné

leurs capacités d'interactions médicamenteuses (inhibiteur du cytochrome P1A2 et inhibiteur du cytochrome P2D6 respectivement), les taux de clozapine plasmatiques augmentent tandis que les taux de norclozapine diminuent. L'objectif de l'adjonction d'un de ces traitements est de diminuer la posologie globale de clozapine tout en maintenant un taux plasmatique supérieur à 350ng/mL. Ceci a pour finalité de maintenir l'efficacité (en maintenant un ratio métabolique dans les normes malgré une posologie inférieure à celle attendue en équivalent chlorpromazine) tout en diminuant l'incidence des effets secondaires (129).

Enfin, concernant les thérapeutiques non médicamenteuses, les patients ultra-résistants de notre échantillon avaient bénéficié davantage de soins de réhabilitation psychosociale comparés aux patients résistants. Ceci pouvait être expliqué par le fait que la plupart des patients du groupe ultra-résistant étaient encore hospitalisés dans un service spécialisé dans les soins de réhabilitation psychosociale. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le niveau de qualité de vie (défini par les scores à la SQuL) significativement supérieur dans le groupe ultra-résistant provient du fait qu'ils bénéficient davantage de soins de réhabilitation psychosociale, comme déjà souligné dans la littérature (130). Bien que recommandé dans les situations de résistance et d'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques, les patients ayant bénéficié de sismothérapie étaient peu nombreux dans notre échantillon avec une prédominance dans le groupe SURT (131). Ce résultat peut être expliqué par un défaut d'accès à un plateau technique de sismothérapie (un seul plateau technique de sismothérapie dans la partie sud des Hauts de France au sein d'une structure privée).

Notre travail comportait plusieurs limites. D'une part, le faible échantillon de cette étude, sa qualité rétrospective, le fait qu'elle soit monocentrique fait que celle-ci est d'un faible niveau de preuve et manquait de puissance statistique. D'autre part, il existe un biais de sélection. En effet les dossiers inclus dans cette étude sont en majorité issus d'un pôle spécialisé dans la prise en charge des troubles schizophréniques résistants et ultra-résistants.

Même si les dossiers étaient gérés par différents médecins, le biais de mesure était limité par une uniformisation des pratiques. En effet, les évaluations cliniques ont été réalisées par deux médecins formés à la passation de celles-ci – renforçant ainsi la fiabilité interjuge des variables cliniques. Contrairement à Shah et collaborateurs (94), il n'y a pas eu d'analyse en sous-groupe résistance primaire et secondaire, imputable à la taille de notre échantillon.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette étude préliminaire sur l'analyse rétrospective de dossiers visait à explorer et comparer les données de parcours et de prise en soins entre deux types de population : les personnes concernées par un trouble schizophrénique résistant et un trouble schizophrénique ultra-résistant. Bien que quelques études aient déjà traité de ce sujet, aucune d'entre elles ne s'est appuyée sur les critères de définition optimaux de la résistance et de l'ultra-résistance recommandés par le TRRIP (94).

Nos résultats principaux, bien que non significatifs, dégageaient une tendance selon laquelle les patients ultra-résistants ont un parcours de soins plus précoce et un retard de prescription de clozapine comme déjà évoqué dans la littérature et dans le sens de notre hypothèse de départ.

Une étude prospective avec un plus large échantillon ainsi que la présence d'un groupe contrôle de personnes atteintes d'un trouble schizophrénique non résistant permettrait d'isoler de véritables facteurs déterminants de la résistance et de l'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques. L'identification de ces déterminants permettrait de dépister ceux le plus susceptible de développer une résistance ou une ultra-résistance. A plus long terme, celle-ci pourrait venir modifier les recommandations de bonne pratique pour ces patients afin de limiter ou éviter une évolution défavorable.

De futures études devraient être conduites comme recommandées par Luykx et collaborateurs (132) concernant les facteurs de résistance et d'ultra-résistance dans les troubles schizophréniques avec une méthodologie rigoureuse sur les thématiques immunitaires, inflammatoires, génétiques et de neuro-imagerie (Figure 2). Ces prochaines avancées pourraient permettre d'explorer plus avant les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendraient la résistance et l'ultra-résistance.

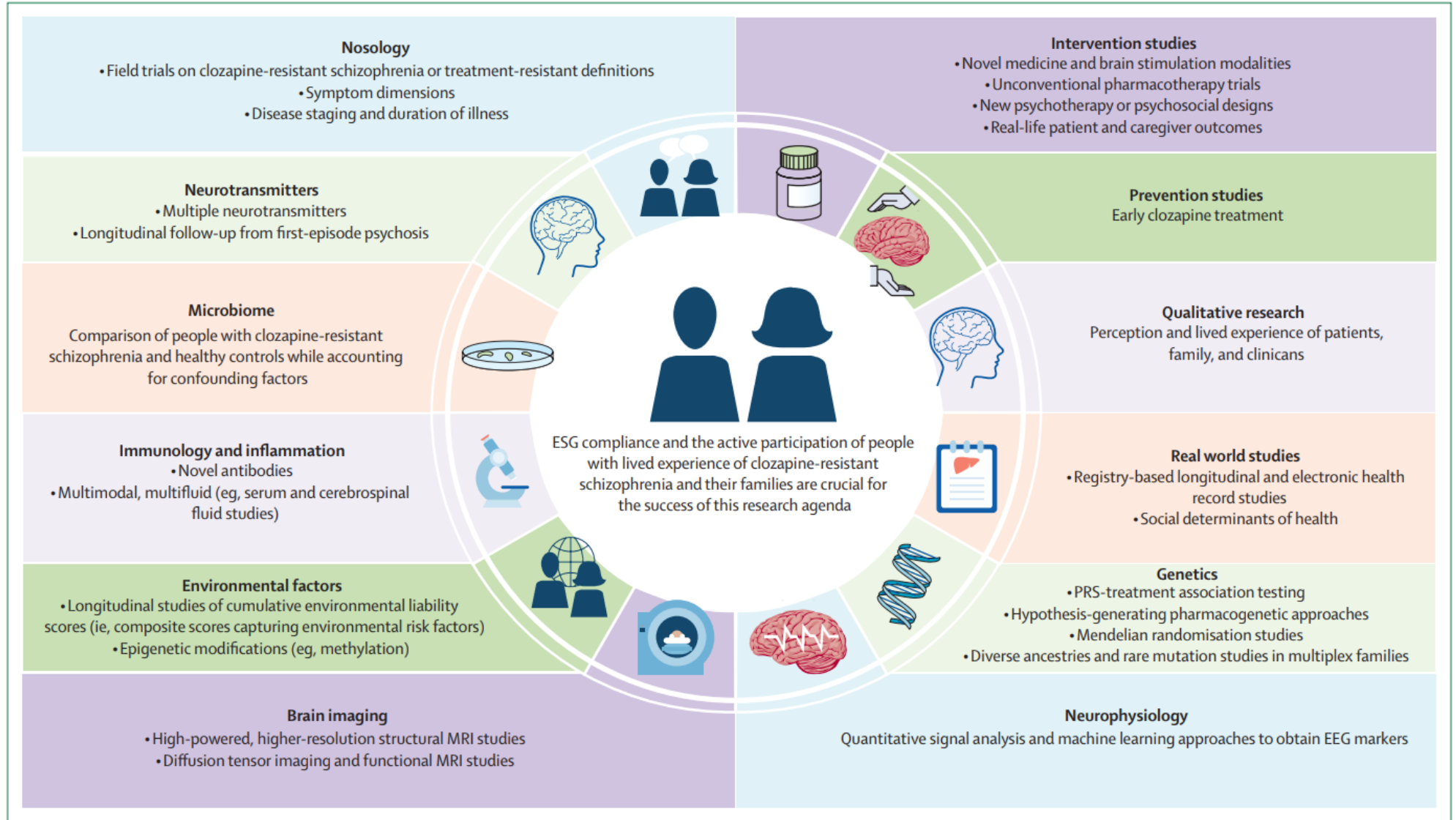


Figure 2 : Les différentes approches pour la recherche sur l’ultra-résistance selon Luykx et al. (132)

ANNEXE 1 : CRITERES DSM-5 de la schizophrénie

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes ;
2. Hallucinations ;
3. Discours désorganisé ;
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
5. Symptômes négatifs (ex. aboulie, diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passée d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondent au critère A (c'est-à-dire les symptômes de la phase active) doivent avoir été présent pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

D. Un trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. exemple une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

ANNEXE 2 : CRITERES CIM-11 de la schizophrénie (6A20)

La schizophrénie se caractérise par des perturbations de multiples modalités mentales, notamment la réflexion (p. ex. idées délirantes, désorganisation dans la forme de la pensée), la perception (p. ex. hallucinations), l'expérience de soi (p. ex. l'impression que ses propres sentiments, impulsions, pensées ou comportements sont sous le contrôle d'une force externe), la cognition (p. ex. trouble de l'attention, de la mémoire verbale et de la cognition sociale), la volition (p. ex. perte de motivation), l'affect (p. ex. expression émotionnelle émoussée) et le comportement (p. ex. comportement qui semble bizarre ou inutile, réactions émotionnelles imprévisibles ou inappropriées qui perturbent l'organisation du comportement). Des troubles psychomoteurs, y compris une catatonie, peuvent être présents. Les idées délirantes persistantes, hallucinations persistantes, troubles de la pensée et expériences d'influence, de passivité ou de contrôle sont considérés comme des symptômes fondamentaux. Les symptômes doivent avoir persisté pendant au moins un mois pour qu'un diagnostic de schizophrénie soit posé. Les symptômes ne sont pas une manifestation d'une autre affection médicale (p. ex. une tumeur cérébrale) et ne sont pas dus à l'effet d'une substance ou d'un médicament sur le système nerveux central (p. ex. corticostéroïdes), y compris à un sevrage (p. ex. sevrage alcoolique).

ANNEXE 3 - Critères du TRRIP pour la résistance et l'ultrarésistance d'après Howes (74).

| Domain | Subdomain | Minimum Requirement | Optimum Requirement |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|---|
| Current symptoms | Assessment | Interview using standardised rating scale (e.g., PANSS, BPRS, SANS, SAPS) | Prospective evaluation of treatment using standardised rating scale |
| | Severity | ≥12 weeks | At least moderate severity and <20% symptom reduction during prospective trial/observation ≥6 weeks |
| | Duration | | ≥12 weeks. Specify duration of treatment |
| | Subjective distress | Not required | Not required |
| | Functioning | At least moderate functional impairment measured using a validated scale (eg z) | At least moderate functional impairment measured using a validated scale (eg SOFAS) |
| Adequate treatment | Assessment of past response | Information to be gathered from patient/ carer reports, staff reports, and case notes, pill counts and dispensing charts. Duration ≥6 weeks at a therapeutic dose Record minimum and mean (sd) duration for each treatment episode | Information to be gathered from patient/ carer reports, staff reports, and case notes, pill counts and dispensing charts. |
| | | Equivalent to ≥600mg chlorpromazine per day ¹ Record minimum and mean (sd) dose for each drug | Equivalent to ≥600mg chlorpromazine per day ¹ Record minimum and mean (sd) dose for each drug |
| | Number of anti-psychotics | ≥2 past adequate treatment episodes with different antipsychotic drugs Specify median number of failed antipsychotic trials. | ≥2 past treatment episodes with different antipsychotic drugs and at least one utilizing a long-acting injectable antipsychotic (for at least 4 months). Specify median number of failed antipsychotic trials. |
| | | ≥80% of prescribed doses taken. Adherence should be assessed using ≥ 2 of pill counts, dispensing chart reviews and patient/carer report. Antipsychotic plasma levels monitored on at least one occasion. Specify methods used to establish adherence. | As for minimum criteria and additionally trough antipsychotic serum levels measured on at least two occasions separated by at least two weeks (without prior notification of patient). |
| Symptom Domain | | Positive/Negative/Cognitive | |
| Time course | | Early-onset (within 1 year of treatment onset)/ Medium-term onset (within >1-5 years of treatment onset)/ Late-onset (after >5 years of treatment onset) | |
| Ultra-treatment resistant: clozapine | | Meets the criteria for treatment resistance above plus failure to respond to adequate clozapine treatment ² | |

ANNEXE 4 : Recommandations internationales sur la schizophrénie résistante selon Howes et al (74).

TABLE 1. Recommendations in International Guidelines for When to Consider a Patient's Schizophrenia Treatment Resistant^a

| Guideline | Requirements of Previous Treatment | | | | | Severity of Illness | Other |
|---------------|---|--|---|--|---|---------------------|---|
| | Minimum Number of Failed Antipsychotic Trials | Specified Antipsychotic | Adequate Treatment Episode Duration | Dosage | | | |
| APA (6) | 2 | "At least one of which is a second-generation antipsychotic" | ≥6 weeks | Therapeutic range | "A clinically inadequate response" and for patients with persistent suicidal ideation or behavior that has not responded to other treatments" | | |
| RANZCP (23) | 2 | Recommends both first and second trial to be of an atypical antipsychotic | 6–8 weeks | Specific dosages specified | "Poor response" | | "If poor ... adherence, or persistent suicide risk, positively offer trial of clozapine" |
| BAP (24) | 2 | "One of the trials should be of an antipsychotic with an established, favourable efficacy profile in comparison with other antipsychotics" | "Adequate" | "Adequate" | "Schizophrenic illness has shown a poor response to, or intolerance of the neurological side effects of [previous treatment]" | | "Poor ... adherence and ... substance use should be excluded as causes of the ... poor response to antipsychotic" |
| IPAP | 2 | "An atypical or, if not available, a trial of haloperidol, chlorpromazine or other typical antipsychotic" | 4–6 weeks | "Adequate" | "Psychosis or moderate-to-severe tardive dyskinesia or tardive dystonia after adjusting dose" | | |
| Maudsley (25) | 2 | Consider use of either first- or second-generation antipsychotic | 2–3 weeks for trial of first antipsychotic in first-episode psychosis; 6-week trial for a subsequent antipsychotic before clozapine | At least minimum effective dose, then titrated to response | Not specified | | |
| MOHS (26) | 2 | No | Adequate | Adequate | "Illness has not responded adequately to treatment" | | Two trials should be given "sequentially" |
| NICE (5) | 2 | "One of the drugs should be a non-clozapine second-generation antipsychotic" | Not specified | Adequate | "Illness has not responded adequately to treatment" | | Two trials should be given "sequentially" |
| WFSBP (7) | 2 | "One of which should be an atypical antipsychotic" | 6–8 weeks | Recommended dosage | No improvement at all or only insufficient improvement in the target symptoms | | Adherence should be ensured, if necessary by checking drug concentrations |

^a APA=American Psychiatric Association; BAP=British Association for Psychopharmacology; IPAP=International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org); MOHS=Ministry of Health Singapore; NICE=National Institute for Health and Care Excellence; RANZCP=Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; WFSBP=World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* mai 2005;2(5):e141.
2. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* août 2005;15(4):399-409.
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet.* janv 2022;399(10323):473-86.
4. Rapport ESFP DRESS 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf>
5. Inserm [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrénie/>
6. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* mai 2019;4(5):e229-44.
7. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* déc 2017;11(6):453-60.
8. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry.* 2008;49(6):523-9.
9. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* avr 2017;4(4):295-301.
10. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* févr 2022;9(2):137-50.
11. Sarlon E, Heider D, Millier A, Azorin JM, König HH, Hansen K, et al. A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. *BMC Health Serv Res.* 21 août 2012;12:269.
12. Kotzeva A, Mittal D, Desai S, Judge D, Samanta K. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. *J Med Econ.* 2023;26(1):70-83.
13. Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, et al. Comparaison des bénéfices médico-économiques des antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie en France. *L'Encéphale.* août 2017;43(4):311-20.
14. Rapport de la Cour des Comptes: L'organisation des soins psychiatriques;... - Google Scholar [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=L%E2%80%99organisation%20des%20s

oins%20psychiatriques%C2%A0%3A%20les%20effets%20du%20plan%20%E2%80%9Cpsychiatrie%20et%20sant%C3%A9%20mentale%E2%80%9D&author=Cour%20des%20comptes&publication_year=2011

15. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International Clinical Psychopharmacology*. mars 2014;29(2):63-76.
16. Lecardeur L, Meunier-Cussac S, Dollfus S. [Cognitive deficits in first episode psychosis patients and people at risk for psychosis: from diagnosis to treatment]. *Encephale*. mai 2013;39 Suppl 1:S64-71.
17. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 19 sept 1987;295(6600):681-2.
18. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1987;44(7):660-9.
19. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 17 janv 2009;373(9659):234-9.
20. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. déc 2003;60(12):1187-92.
21. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Børghlum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):635-41.
22. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 24 juill 2014;511(7510):421-7.
23. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR, Han J, Kavanagh DH, Chambert KD, et al. Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron*. 3 juin 2015;86(5):1203-14.
24. Crow TJ. « The missing genes: what happened to the heritability of psychiatric disorders? » *Mol Psychiatry*. avr 2011;16(4):362-4.
25. Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. mai 2020;7(5):399-410.
26. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. févr 2015;49:90-104.
27. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW, Mortensen PB. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. févr 2004;39(2):87-96.

28. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* juin 2012;38(4):661-71.
29. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med.* mai 2011;41(5):897-910.
30. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 28 juill 2007;370(9584):319-28.
31. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull.* sept 2016;42(5):1262-9.
32. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:189-216.
33. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull.* nov 2008;34(6):1095-105.
34. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet.* 22 avr 1978;1(8069):848-51.
35. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* mai 2019;73(5):204-15.
36. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry.* janv 2014;19(1):20-9.
37. Alemany S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, et al. Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2014;129(1):54-62.
38. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2016;15(7):485-515.
39. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry.* juin 2022;21(2):248-71.
40. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* oct 2015;168(1-2):388-94.
41. Godin O, Leboyer M, Schürhoff F, Boyer L, Andrianarisoa M, Brunel L, et al. Predictors of rapid high weight gain in schizophrenia: Longitudinal analysis of the French FACE-SZ cohort. *J Psychiatr Res.* nov 2017;94:62-9.

42. Fond G, Boyer L, Berna F, Godin O, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. Remission of depression in patients with schizophrenia and comorbid major depressive disorder: results from the FACE-SZ cohort. *Br J Psychiatry*. août 2018;213(2):464-70.
43. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, et al. Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. juill 2017;185:173-81.
44. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. mars 2009;35(2):383-402.
45. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the U.S. population. *Tob Control*. nov 2014;23(e2):e147-153.
46. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the U.S. population. *Tob Control*. nov 2014;23(e2):e147-153.
47. Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, Mazer N, Portalier C, Andrianarisoa M, et al. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 oct 2017;79(Pt B):332-9.
48. Thomas P, Amad A, Fovet T. [Schizophrenia and addictions: dangerous links]. *Encephale*. juin 2016;42 Suppl 3:S18-22.
49. Benyamina A. Addictions et comorbidités [Internet]. Dunod; 2014 [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <http://www.cairn.info/addictions-et-comorbidites--9782100713011.htm>
50. Amado I, Krebs MO, Gaillard R, Olié JP, Léo H. Les principes de la remédiation cognitive dans la schizophrénie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. juin 2011;195(6):1319-33.
51. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, et al. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2021;78(8):848-58.
52. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. janv 2011;37(1):21-2.
53. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. nov 2021;8(11):969-80.
54. Omranifard V, Yari A, Kheirabadi GR, Rafizadeh M, Maracy MR, Sadri S. Effect of needs-assessment-based psychoeducation for families of patients with schizophrenia on quality of life of patients and their families: A controlled study. *J Educ Health Promot*. 2014;3:125.
55. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Expert Rev Neurother*. juill 2008;8(7):1067-77.

56. Kheirabadi GR, Rafizadeh M, Omranifard V, Yari A, Maracy MR, Mehrabi T, et al. Effects of needs-assessment-based psycho-education of schizophrenic patients' families on the severity of symptoms and relapse rate of patients. *Iran J Nurs Midwifery Res.* nov 2014;19(6):558-63.
57. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry.* mai 2014;171(5):523-38.
58. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 1 sept 2005;77(1):1-9.
59. Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull.* oct 2006;32 Suppl 1(Suppl 1):S64-80.
60. Polese D, Fornaro M, Palermo M, Luca VD, Bartolomeis A de. Treatment-Resistant to Antipsychotics: A Resistance to Everything? Psychotherapy in Treatment-Resistant Schizophrenia and Nonaffective Psychosis: A 25-Year Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*
61. Lynch D, Laws K, McKenna P. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine*
62. Wagner E, Löhrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. *Treatment options for clozapine resistance. J Psychopharmacol.* avr 2019;33(4):423-35.
63. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 14 sept 2019;394(10202):939-51.
64. Mørup MF, Kymes SM, Oudin Åström D. A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234121.
65. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* mars 2022;220(3):115-20.
66. Correll CU, Brevig T, Brain C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry.* 14 nov 2019;19(1):362.
67. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* nov 2016;209(5):385-92.
68. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 5 mars 2019;80(2):18com12123.

69. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review. *Acta Psychiatr Scand.* mars 2013;127(3):173-82.
70. Selten JP, Veen ND, Hoek HW, Laan W, Schols D, van der Tweel I, et al. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res.* déc 2007;97(1-3):79-87.
71. Van Dee V, Schnack HG, Cahn W. Systematic review and meta-analysis on predictors of prognosis in patients with schizophrenia spectrum disorders: An overview of current evidence and a call for prospective research and open access to datasets. *Schizophrenia Research.* avr 2023;254:133-42.
72. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):393-407.
73. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clinical Psychology Review.* 1 déc 2017;58:59-75.
74. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 1 mars 2017;174(3):216-29.
75. Chan SKW, Chan HYV, Honer WG, Bastiampillai T, Suen YN, Yeung WS, et al. Predictors of Treatment-Resistant and Clozapine-Resistant Schizophrenia: A 12-Year Follow-up Study of First-Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Schizophr Bull.* 16 mars 2021;47(2):485-94.
76. Werner MCF, Wirgenes KV, Haram M, Bettella F, Lunding SH, Rødevand L, et al. Indicated association between polygenic risk score and treatment-resistance in a naturalistic sample of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* avr 2020;218:55-62.
77. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587-93.
78. Smart SE, Kępińska AP, Murray RM, MacCabe JH. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med.* janv 2021;51(1):44-53.
79. Kadra-Scalzo G, Fonseca de Freitas D, Agbedjro D, Francis E, Ridler I, Pritchard M, et al. A predictor model of treatment resistance in schizophrenia using data from electronic health records. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274864.
80. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med.* nov 2016;46(15):3231-40.
81. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* déc 2014;16(4):505-24.

82. Ortiz BB, Higuchi CH, Noto C, Joyce DW, Correll CU, Bressan RA, et al. A symptom combination predicting treatment-resistant schizophrenia - A strategy for real-world clinical practice. *Schizophr Res.* avr 2020;218:195-200.
83. de Bartolomeis A, Prinzivalli E, Callovini G, D'Ambrosio L, Altavilla B, Avagliano C, et al. Treatment resistant schizophrenia and neurological soft signs may converge on the same pathology: Evidence from explanatory analysis on clinical, psychopathological, and cognitive variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 févr 2018;81:356-66.
84. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* juin 2016;39(2):239-65.
85. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanihirwe B, Penadés R. Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* déc 2020;5(12):1077-84.
86. Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 17 déc 2015;16(12):30144-63.
87. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, Takase M, Kimura H, Watanabe H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 juin 2015;227(2-3):278-82.
88. Kimura H, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, et al. Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis: Results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol.* août 2016;30(8):795-802.
89. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammi CM, Remington GJ, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl).* oct 2000;152(2):174-80.
90. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 juill 2000;97(14):8104-9.
91. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* déc 2019;269(8):985-92.
92. Kumar V, Manchegowda S, Jacob A, Rao NP. Glutamate metabolites in treatment resistant schizophrenia: A meta-analysis and systematic review of 1H-MRS studies. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 30 juin 2020;300:111080.
93. Vasileva SS, Tucker J, Siskind D, Eyles D. Does the gut microbiome mediate antipsychotic-induced metabolic side effects in schizophrenia? *Expert Opinion on Drug Safety.* 4 mai 2022;21(5):625-39.
94. Shah P, Iwata Y, Brown EE, Kim J, Sanches M, Takeuchi H, et al. Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia: a chart review study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2020;270(1):11-22.

95. Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* févr 2021;51(3):376-86.
96. Itahashi T, Noda Y, Iwata Y, Tarumi R, Tsugawa S, Plitman E, et al. Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 7 oct 2021;32:102852.
97. Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2018;9:327.
98. 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.* déc 2012;201(6):481-5.
99. Okhuijsen-Pfeifer C, Sterk AY, Horn IM, Terstappen J, Kahn RS, Luykx JJ. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2020;111:246-52.
100. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther.* janv 2007;29(1):183-95.
101. Morrison AP, Pyle M, Gumley A, Schwannauer M, Turkington D, MacLennan G, et al. Cognitive-behavioural therapy for clozapine-resistant schizophrenia: the FOCUS RCT. *Health Technol Assess.* févr 2019;23(7):1-144.
102. Barretto EM de P, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M das GM, Napolitano IC, et al. A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* nov 2009;197(11):865-8.
103. Wang G, Zheng W, Li XB, Wang SB, Cai DB, Yang XH, et al. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res.* oct 2018;105:23-32.
104. Arumugham SS, Thirthalli J, Andrade C. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* sept 2016;9(9):1245-52.
105. de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhães PV da S, Favalli GP de S, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res.* 30 juill 2011;188(2):203-7.
106. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
107. Shafer A, Dazzi F. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *J Psychiatr Res.* août 2019;115:113-20.
108. Lançon C, Auquier P, Llorca PM, Martinez JL, Bougerol T, Scotto JC. Etude des propriétés psychométriques de la PANSS dans sa version française dans une population de patients schizophrènes. *Encephale.* févr 1997;23(1):1-9.

109. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* mai 2016;42(3):571-8.
110. Kircher T, Krug A, Stratmann M, Ghazi S, Schales C, Frauenheim M, et al. A rating scale for the assessment of objective and subjective formal Thought and Language Disorder (TALD). *Schizophrenia Research.* 1 déc 2014;160(1):216-21.
111. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull.* 1986;12(3):473-82.
112. Bazin N, Lefrere F, Passerieux C, Sarfati Y, Hardy-Baylé MC. [Formal thought disorders: French translation of the Thought, Language and Communication assessment scale]. *Encephale.* 2002;28(2):109-19.
113. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. 612 p.
114. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction.* juin 1993;88(6):791-804.
115. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res.* nov 2005;29(11):2001-7.
116. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* avr 1989;12(2):159-82.
117. Etter JF, Duc TV, Perneger TV. Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction.* févr 1999;94(2):269-81.
118. Legleye S, Kraus L, Piontek D, Phan O, Jouanne C. Validation of the Cannabis Abuse Screening Test in a sample of cannabis inpatients. *Eur Addict Res.* 2012;18(4):193-200.
119. Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res.* 1 juin 2004;68(2-3):319-29.
120. Lançon C, Reine G, Simeoni MC, Aghababian V, Auquier P. Development and validation of a self rating quality of life scale: the S-QoL. *Encephale.* 2007;33(3 Pt 1):277-84.
121. Boyer L, Simeoni MC, Loundou A, D'Amato T, Reine G, Lancon C, et al. The development of the S-QoL 18: a shortened quality of life questionnaire for patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* août 2010;121(1-3):241-50.
122. Trousselard M, Steiler D, Dutheil F, Claverie D, Canini F, Fenouillet F, et al. Validation of the Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWBS) in French psychiatric and general populations. *Psychiatry Res.* 30 nov 2016;245:282-90.

123. Waddell L, Taylor M. A new self-rating scale for detecting atypical or second-generation antipsychotic side effects. *J Psychopharmacol.* mai 2008;22(3):238-43.
 124. Mortimer AM. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* août 2007;50:s7-14.
 125. Pinna F, Deriu L, Diana E, Perra V, Randaccio RP, Sanna L, et al. Clinical Global Impression-severity score as a reliable measure for routine evaluation of remission in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Ann Gen Psychiatry.* 2015;14:6.
 126. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 15 nov 2005;79(2-3):231-8.
 127. Vita A, Minelli A, Barlati S, Deste G, Giacomuzzi E, Valsecchi P, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates. *Front Pharmacol.* 2019;10:402.
 128. Meyer, J.M. & Stahl, S. M. *The Clozapine Handbook : Stahl's handbook.* 2019.
 129. Tan MSA, Honarparvar F, Falconer JR, Parekh HS, Pandey P, Siskind DJ. A systematic review and meta-analysis of the association between clozapine and norclozapine serum levels and peripheral adverse drug reactions. *Psychopharmacology (Berl).* mars 2021;238(3):615-37.
 130. Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubzda A, Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Ann Agric Environ Med.* 14 mars 2018;25(1):50-5.
 131. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatrica [Internet].* 2018 [cité 7 oct 2023];31.
 132. Luykx JJ, Gonzalez-Diaz JM, Guu TW, van der Horst MZ, van Dellen E, Boks MP, et al. An international research agenda for clozapine-resistant schizophrenia. *Lancet Psychiatry.* août 2023;10(8):644-52.
-

RESUME

Titre : Comparaison du parcours de soins des patients avec un trouble schizophrénique résistant et ultra-résistant sur la base de facteurs socio-démographiques, cliniques et thérapeutiques : étude préliminaire.

Introduction : Les troubles schizophréniques résistants (SRT) et ultra-résistants (SURT) représentent un enjeu majeur de santé publique. L'identification de facteurs associés à ces situations, notamment les données d'anamnèse et thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses pourraient permettre de mieux repérer et prendre en soins les personnes les plus à risque. Pourtant peu d'études ont comparé le parcours de soins entre SRT et SURT. L'objectif de notre travail était d'analyser et comparer le parcours de soins entre un groupe de patient SRT et un groupe de patients SURT.

Matériel et Méthodes : 31 dossiers ont été inclus avec 9 patients SRT et 22 patients SURT. Des données concernant le parcours de soins ont été analysées et comparées entre les deux groupes.

Résultats : Les patients SURT ont tendance à avoir un parcours de soins plus précoce et un retard de prescription de clozapine comparés aux patients SRT. La qualité de vie des patients SURT était supérieure aux patients SRT.

Conclusion : Nos résultats allaient dans le sens d'une différence en terme de parcours de soins entre les patients ultra-résistants et résistants. De futures études devraient être réalisées avec des échantillons plus importants et un groupe contrôle afin d'infirmier ou de confirmer notre hypothèse et ainsi d'améliorer l'identification des facteurs associés à la résistance et l'ultra-résistance et de pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques adaptées aux personnes les plus à risque.

Mots-clés : Troubles schizophréniques, Troubles schizophréniques résistants, Troubles schizophréniques ultra-résistants, clozapine, parcours de soins, réhabilitation psychosociale.