



HAL
open science

Traitements des troubles psychotiques résistants : des alternatives aux antipsychotiques, une revue de la littérature

Quentin Rousselot

► **To cite this version:**

Quentin Rousselot. Traitements des troubles psychotiques résistants : des alternatives aux antipsychotiques, une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298328

HAL Id: hal-03298328

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298328v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

2019

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Quentin Rousselot

Le 26 juin 2019

**Traitements des troubles psychotiques résistants : des alternatives
aux antipsychotiques, une revue de la littérature**

Jury :

M. Le Professeur Vincent Laprèvote	Président
M. Le Professeur Raymund Schwan	Juge
M. Le Professeur Bernard Kabuth	Juge
M. Le Docteur David Masson	Juge et Directeur



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE

Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD

François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ -

Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER

Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSAN

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de

Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996) Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À Monsieur le Professeur Vincent LAPRÉVOTE,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Professeur de Psychiatrie au Centre Psychothérapique de Nancy,

Président du Jury et Juge :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie également pour les précieux conseils que vous m'avez prodigué et qui m'ont permis d'être fier de ce travail que je vous demande à présent de juger.

Je me souviendrai longtemps de la qualité de vos enseignements et de la vie que vous avez su leur insuffler.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN,
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,
Professeur de Psychiatrie au Centre Psychothérapique de Nancy,
Juge :

Je vous suis très reconnaissant de l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Je vous remercie également l'aide que vous apportez à notre formation à travers les colloques que vous organisez et dont vous nous permettez l'accès.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mon respect.

À Monsieur le Professeur Bernard KABUTH,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Professeur de Pédopsychiatrie au Centre Psychothérapique de Nancy,

Docteur en Psychologie,

Juge :

Je vous suis infiniment reconnaissant de l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

Je vous remercie également pour la qualité et la convivialité de vos enseignements qui m'ont donné un goût pour la pédopsychiatrie que je n'imaginai pas.

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

À Monsieur le Docteur David MASSON,

Docteur en Psychiatrie,

Praticien Hospitalier au Centre Psychothérapique de Nancy,

Directeur de thèse et Juge :

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse malgré le défi que cela représentait et le temps que cela t'a demandé. Merci de ton soutien et de tes conseils sans lesquels je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui.

Je te remercie également pour la qualité de tes enseignements qui m'ont inspiré et m'ont aidés à choisir ce que je veux faire dans ma future pratique.

J'espère que ce travail te satisfera.

Je tiens également à remercier toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées, qui m'ont accompagné, qui m'ont appris et avec qui j'ai partagé de si bons moments.

Je remercie particulièrement le Dr Karima Zaghzi qui m'a énormément appris et qui a guidé le choix de ma pratique future.

Je remercie le Dr Fabienne Ligier pour ses qualités humaines et pédagogiques et surtout son aide précieuse sur cette thèse.

À ma famille qui m'a toujours accompagné et soutenu durant toutes ces années et sans qui je ne serai pas arrivé jusque-là.

À mes amis : à Gauthier, Gia Van, Arthur, Mehdi qui ont toujours été présents et soutenant dans les meilleurs moments comme dans les pires. À mes co-internes et surtout la Promo des Chats avec qui j'ai appris et passé de bons moments.

À Anne Lyse qui est toujours là malgré la distance et les années et dont l'affection et le soutien me sont toujours si précieux.

À celles qui ont le plus compté dans ma vie, sans qui je ne serai pas celui que je suis : Justine, Mathilde, Floriane, Julie et Maryne.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

1. PRESENTATION DU SUJET	21
1.1 INTRODUCTION	21
1.2 PSYCHOSES	22
1.2.1 <i>Définition</i>	22
1.2.2 <i>Traitements recommandés</i>	23
1.2.3 <i>Traitements innovants</i>	23
1.3 PSYCHOSES RESISTANTES	26
1.3.1 <i>Définition</i>	26
1.3.2 <i>Physiopathologie de la résistance</i>	26
1.3.3 <i>Facteurs prédisposant de résistance aux traitements</i>	28
1.3.4 <i>Traitement de référence : la Clozapine</i>	30
1.3.5 <i>Autres traitements</i>	31
1.4 PSYCHOSES RESISTANTES, QUELLES PERSPECTIVES ?	31
2. ARTICLE	32
3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	54
3.1 RESUME DES RESULTATS.....	54
3.2 LIMITES DE LA LITTERATURE.....	55
3.3 HYPOTHESES ET PERSPECTIVES	56
3.3.1 <i>Voies de neurotransmission</i>	56
3.3.2 <i>Autres Hypothèses</i>	57
3.4 CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	63

1. PRESENTATION DU SUJET

1.1 Introduction

La psychiatrie est une spécialité médicale qui s'emploie à étudier les maladies mentales afin de proposer les traitements les plus appropriés qu'ils soient médicamenteux ou non. Les maladies mentales représentent un ensemble de pathologies très variées qui posent souvent des problèmes de santé publique.

En effet, la plupart des pathologies psychiatriques sont des troubles chroniques qui peuvent engendrer des handicaps fonctionnels, sociaux ou professionnels. Les prises en charge proposées pour les traiter consistent souvent en l'association de traitements médicamenteux associés à une prise en charge psychothérapique.

Ces pathologies sont souvent multifactorielles et comprennent notamment des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et des atteintes organiques avec des dysfonctionnements de la neurotransmission. Elles sont classées en différents types selon les signes cliniques retrouvés. La plupart du temps le référentiel diagnostique utilisé est le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), la version utilisée actuellement est la cinquième (1).

Dans ce travail, nous avons choisi de nous intéresser aux psychoses et plus particulièrement aux psychoses résistantes aux traitements de référence. Nous nous sommes rendu compte qu'il existe actuellement peu de traitements disponibles et validés concernant ces troubles. Il nous a donc paru important de rechercher si de nouvelles perspectives thérapeutiques existent ou sont à l'étude.

Nous avons donc réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer les connaissances actuelles concernant les traitements pouvant être proposés dans les psychoses résistantes. Nous allons détailler dans la suite de ce travail ce que cette revue de littérature a apporté comme réponses à notre questionnement initial.

1.2 Psychoses

1.2.1 Définition

Dans les pathologies psychiatriques on retrouve notamment les psychoses qui possèdent une expression clinique bien spécifique. Elles se caractérisent par une perte de contact avec la réalité qui peut être transitoire ou au contraire s'inscrire dans une pathologie chronique.

On distingue les psychoses aiguës qui ont une durée d'évolution de moins de 6 mois et les psychoses chroniques qui évoluent pendant au moins 6 mois. Les états psychotiques aigus peuvent se retrouver chez des patients atteints de troubles psychotiques chroniques mais la plupart du temps ils s'inscrivent dans d'autres troubles psychiatriques ou neurologiques (psychose du post-partum, états confusionnels, ...).

La psychose la plus fréquente est la schizophrénie qui se caractérise par la présence d'au moins 2 ensembles de symptômes différents pendant au moins 6 mois parmi : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs ou de désorganisation. Il existe différentes formes de schizophrénies qui se caractérisent par des signes cliniques particuliers. Il existe également d'autres formes de psychoses qui sont actuellement rassemblées dans le DSM-V sous l'appellation de troubles délirants persistants. Ces troubles peuvent avoir des caractéristiques communes avec la schizophrénie notamment dans l'expression de symptômes positifs. Il n'y a habituellement pas ou peu d'expression de symptômes cognitifs dans ces troubles.

Certains troubles n'étant pas considérés dans les référentiels comme des psychoses peuvent avoir des expressions psychotiques. C'est le cas des troubles de l'humeur qu'ils soient unipolaires ou bipolaires qui présentent parfois des symptômes délirants associés aux symptômes thymiques. Il existe d'ailleurs des formes intermédiaires entre troubles de l'humeur et psychoses qui sont rassemblés sous l'appellation de troubles schizo-affectifs. Ces troubles comprennent des altérations de l'humeur ainsi que des symptômes psychotiques, ces 2 types de symptômes peuvent être concomitants ou non.

1.2.2 Traitements recommandés

Les troubles psychotiques se traitent selon les mêmes modalités que les autres pathologies psychiatriques, avec des traitements médicamenteux et des psychothérapies spécifiques. Les traitements utilisés sont les antipsychotiques qui ont pour objectif principal d'améliorer les symptômes délirants.

Les recommandations actuelles de la HAS concernant le traitement des schizophrénies préconise l'utilisation d'antipsychotiques de seconde génération en première intention du fait d'une meilleure tolérance neurologique. Les antipsychotiques de première génération sont à utiliser de préférence en seconde intention. Ces traitements existent sous forme orale mais également pour la plupart sous forme retard injectable en intramusculaire. L'intérêt de ces formes retard est d'obtenir une diffusion plus stable du principe actif, d'éviter les oublis de prise et la stigmatisation due à la prise de traitement.

L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie peut être proposé en cas d'intolérance de contre-indications aux antipsychotiques ou en association aux antipsychotiques en cas de symptômes sévères ou de comorbidités dépressives.

Les interventions psychothérapeutiques et psychosociales sont également recommandées en complément des autres thérapeutiques. Elles permettent une réadaptation du patient à sa maladie, une acceptation de sa maladie et une réinsertion sociale.

1.2.3 Traitements innovants

Aucun traitement antipsychotique n'a été développé depuis des années alors que la physiopathologie des troubles psychotiques se précise. Le fait que d'autres neurotransmetteurs que la dopamine jouent un rôle important dans la régulation de certains symptômes est une avancée majeure. Cela permet d'envisager l'association de molécules modulant ces neurotransmetteurs avec les antipsychotiques afin d'obtenir de meilleures réponses dans le traitement des psychoses.

De nombreuses molécules ont été étudiées dans le but de potentialiser l'effet des antipsychotiques et/ou d'avoir un impact sur les symptômes peu influencés par les antipsychotiques, comme les symptômes négatifs ou cognitifs.

1.2.3.1 AINS

Parmi les traitements utilisés on retrouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens étudiés notamment dans le but de diminuer les symptômes cognitifs (2). Les chercheurs s'intéressent à ce type de traitement essentiellement à cause du fait que l'inflammation au niveau neurologique est impliquée dans le mécanisme neurobiologique des psychoses (3). A l'heure actuelle, les résultats des études ne s'accordent pas sur un effet des anti-inflammatoires en association aux antipsychotiques sur les symptômes psychotiques (4,5). Cependant, des effets positifs notamment sur les symptômes cognitifs résistants ont pu être constatés dans plusieurs essais cliniques et d'autres études sont en cours pour démontrer l'efficacité de ces traitements.

1.2.3.2 Raloxifène

Le Raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs à l'œstrogène, est également étudié en adjonction aux antipsychotiques dans le traitement des psychoses. L'utilisation de ce traitement est sous tendue par le fait que les hormones sexuelles ont un impact sur le cerveau, cortex et hippocampe surtout, et également par le fait que les hormones sexuelles jouent un rôle important dans la schizophrénie avec notamment un impact sur l'entrée dans la maladie (6). Ce traitement est habituellement utilisé afin de stimuler le taux d'œstrogènes chez les femmes sans les effets secondaires des traitements hormonaux classiques. Dans le cadre du traitement des psychoses le Raloxifène est étudié chez les femmes mais également chez les hommes (7). Les résultats sont en faveur d'un effet du Raloxifène sur les symptômes psychotiques, positifs, négatifs ou cognitifs en fonction des études (8,9).

1.2.3.3 *Autres traitements*

Enfin, d'autres traitements sont à l'étude afin de compléter ou de potentialiser l'effet des antipsychotiques. La N-acétylcystéine est étudiée dans plusieurs troubles psychiatriques dont les troubles psychotiques du fait de son action sur la voie glutamatergique (10). D'autres traitements sont encore à l'étude chez l'animal mais pourraient se développer dans le traitement des psychoses chez l'Homme. C'est notamment le cas de la nicotine et la caféine qui modulent l'action des antipsychotiques et qui sont souvent consommées par les patients atteints de psychose (11). L'intérêt de proposer un traitement de la psychose via ces molécules vient du fait qu'elles sont souvent déjà utilisées par les patients afin de réduire ou contrôler leurs symptômes. Cela pourrait donc permettre une meilleure acceptation de ces thérapies par les patients et favoriser une alliance thérapeutique.

Dans le même ordre d'idée, le Cannabidiol qui est un dérivé du cannabis a montré une action antipsychotique (12). De nombreux patients atteints de psychoses étant consommateurs de cannabis cela pourrait permettre de proposer un traitement qui aurait une action sur la dépendance au cannabis en plus d'une action antipsychotique. Une prise en charge psychoéducative par rapport aux effets néfastes du cannabis dans les psychoses est indispensable avant de pouvoir envisager de proposer ce traitement à des patients dépendants au cannabis.

Ces traitements innovants offrent de nombreuses possibilités thérapeutiques dans la prise en charge des psychoses et permettent de pallier au manque de nouveaux antipsychotiques sur le marché. Ils vont sûrement être amenés à se développer davantage dans les années à venir au vu du nombre important d'études sur ce sujet. Ils présentent plusieurs intérêts comme le fait de pouvoir s'adapter à certaines populations de patients ou d'être déjà pris par les patients pour une autre indication que le traitement de la psychose.

L'effet de ces traitements sur les psychoses permet d'envisager que certains d'entre eux puissent être utilisés dans le cadre des psychoses résistantes.

1.3 Psychoses résistantes

1.3.1 Définition

Malgré les différentes molécules à disposition, on considère que près de 30% des patients atteints de psychoses sont résistants aux traitements (13).

La résistance aux traitements antipsychotiques se caractérise par la persistance de symptômes positifs malgré 2 traitements antipsychotiques différents bien conduits, c'est-à-dire utilisés à doses efficaces pendant au moins 6 semaines (14). Cette définition est actuellement la plus consensuelle au niveau international. Cela peut s'expliquer par le fait que les symptômes positifs sont souvent plus impressionnants et donc plus facilement évaluables que les symptômes négatifs ou cognitifs. Il faut également prendre en compte le fait que les traitements actuels ont une action préférentielle sur les symptômes positifs et que leur persistance est donc un signe d'inefficacité au moins partielle. L'objectif des traitements des psychoses résistantes est d'ailleurs en priorité la diminution des symptômes positifs résistants, la diminution des autres symptômes résistants est souvent secondaire dans les études.

1.3.2 Physiopathologie de la résistance

La physiopathologie des troubles psychotiques est complexe et incomplètement élucidée mais des modèles explicatifs existent. Il existe 2 types de modèles : les modèles neurobiologiques et neuropsychologiques. Par exemple, le modèle neuropsychologique de Frith considère que les signes cliniques de la schizophrénie sont dus à des déficiences cognitives elles-mêmes dues au mauvais fonctionnement de certaines régions cérébrales. Il suppose que le délire de persécution est dû à des lésions du cortex préfrontal, orbito-frontal et cingulaire antérieur. Les régions cérébrales antérieures et postérieures ne seraient plus capables de communiquer ce qui empêcherait le patient de faire la différence entre les actions venant de lui-même et celles venant de l'extérieur (15).

Dans cette thèse nous allons réfléchir à partir d'un modèle neurobiologique pour tenter de comprendre comment les thérapeutiques étudiées agissent sur les troubles psychotiques résistants.

Dans ce modèle, les troubles psychotiques seraient expliqués par un hypofonctionnement des récepteurs glutamatergiques NMDA au niveau des interneurons GABAergiques du cortex préfrontal et de l'hippocampe (16). Ceci serait responsable d'une hyperdopaminergie au niveau mésolimbique et d'une hypodopaminergie au niveau mésocorticale. Ces anomalies de neurotransmission entraîneraient des dysfonctionnements des réseaux neuronaux et des troubles de la neuroplasticité. Il existerait donc une corrélation entre les symptômes cliniques observés, les aires cérébrales atteintes et les anomalies biochimiques.

Certains symptômes pourraient ainsi être liés à des aires cérébrales ou des réseaux neuronaux (17,18):

- les défauts de transmission au niveau de l'amygdale induiraient des troubles de régulation des émotions.
- l'hyperactivité temporale et mésolimbique générerait des symptômes positifs.
- l'hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral induirait des troubles cognitifs et des symptômes négatifs.

Des études ont mis en évidence l'impact de la voie glutamatergique dans la résistance aux traitements. Mouchlianitis et al. retrouvent des taux plus importants de glutamate chez des patients atteints de psychoses résistantes aux traitements par rapport à des patients répondant bien aux traitements (19). Dans cette étude, le taux de glutamate cérébral a été mesuré grâce à la spectroscopie par résonance magnétique. Cette technique de mesure pourrait permettre de détecter de façon précoce la résistance aux traitements afin de mettre en place rapidement des traitements efficaces.

De Bartolomeis et al. (20) mettent en avant que la modulation du glutamate semble avoir un impact sur les symptômes résistants et que les traitements antipsychotiques modulant principalement la dopamine sont peu efficaces sur ces symptômes. En effet, à l'heure

actuelle, les traitements antipsychotiques de première intention ont principalement une action anti dopaminergique et particulièrement anti récepteur D2.

Cela les conduit à l'hypothèse que les symptômes psychotiques résistants sont dus à des dysfonctionnements au niveau de la transmission du glutamate plutôt qu'au niveau de la transmission de la dopamine. Selon eux, il serait préférable de développer des traitements modulant le glutamate au lieu de se concentrer quasi uniquement sur la modulation de la dopamine.

Par ailleurs Oda et al. (21) mettent en avant que la stimulation excessive du système dopaminergique, et surtout des récepteurs D2, par les antipsychotiques peut induire un état d'hypersensibilité à la dopamine. Le mécanisme qui conduit à cet état n'est pas complètement élucidé mais l'adaptation des récepteurs D2 semble en être un des facteurs.

Cet état induit une résistance aux traitements chez les patients, en particulier aux traitements anti dopaminergiques. Cela implique que ces traitements ne permettent pas de stabiliser les psychoses au long cours. Cette étude rapporte d'ailleurs que près de 80% des patients présentent des épisodes psychotiques récurrents dans les 5 ans suivant l'introduction d'un traitement antipsychotique anti-dopaminergique.

1.3.3 Facteurs prédisposant de résistance aux traitements

Afin de mieux comprendre et prendre en charge la résistance aux traitements, les chercheurs ont tenté de trouver des facteurs prédisposant à cet état.

Les facteurs prédisposant permettraient d'identifier plus rapidement les patients atteints de symptômes résistants et de proposer rapidement des traitements appropriés.

De Bartolomeis et al. (22) ont mis en évidence des signes neurologiques mineurs (neurologic soft signs) spécifiques des psychoses résistantes. Ces signes sont des anomalies neurologiques non localisées sans lien avec le dysfonctionnement de zones cérébrales particulières. Ils se caractérisent par des défauts d'intégration sensorielle, de coordination

motrice et de séquençage d'actes moteurs complexes. Ces anomalies peuvent être mesurées par des échelles (Neurological Evaluation Scale, Heidelberg Scale (23)) et seraient dues à des défauts de connexions cérébrales. La mesure de ces signes neurologiques semble être un moyen significatif de prévoir la résistance aux traitements des patients atteints de psychose.

Une autre étude de McNabb et al. a permis de mettre en évidence des défauts de connexions dans les psychoses résistantes par des mesures en IRM fonctionnelles (24). Ces défauts ont été mis en évidence après la comparaison de l'organisation fonctionnelle des réseaux neuronaux et l'évaluation de la force de connexion de chaque sous réseau. Cela a permis de montrer que des déconnexions existent au niveau fronto-cérébelleux, cingulo-fronto-temporal et fronto-pariétal. La force de connexion moyenne des réseaux neuronaux est plus faible chez les patients résistants aux traitements de première intention et est encore plus importante chez les patients résistants à la Clozapine.

Il serait donc possible de prévoir grâce à des échelles cliniques et des techniques d'imagerie la résistance aux traitements des patients. Ces techniques ne sont pas encore applicables en pratique courante mais elles pourraient permettre de proposer en première intention des traitements plus efficaces sans devoir passer par l'échec de plusieurs antipsychotiques.

Ces anomalies de connexions cérébrales constitueraient des facteurs prédisposant et pourraient également permettre d'évaluer la gravité de la résistance aux traitements. D'autres études se sont intéressées aux facteurs prédictifs de réponse aux traitements chez les patients atteints de symptômes résistants. Pawełczyk et al. ont notamment évalué la réponse des patients atteints de psychoses résistantes à l'association de l'électroconvulsivothérapie et d'antipsychotiques (25). Plusieurs facteurs prédictifs ont été étudiés comme l'âge des patients, la durée d'évolution de la maladie, le nombre de traitements antipsychotiques ou le nombre d'hospitalisations. Au final, le seul facteur ayant un impact significatif est la durée de l'épisode psychotique actuel. Les patients ayant bien répondu au traitement ont présenté une durée de leur épisode psychotique plus courte que les patients n'ayant pas ou peu répondu au traitement.

1.3.4 Traitement de référence : la Clozapine

Des traitements spécifiques ont été développés pour traiter les troubles psychotiques résistants. Le traitement de référence des troubles psychotiques résistants est la Clozapine (26). La Clozapine est un antipsychotique atypique qui possède une action dopaminergique et sérotoninergique (27).

C'est une molécule qui possède une affinité plus faible que les autres neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques D2. Mais elle possède une affinité plus importante pour les récepteurs D1 et D4. Ces différences d'actions par rapport aux autres antipsychotiques font penser que les récepteurs D1 et D4 jouent un rôle important dans la résistance aux traitements.

L'action sérotoninergique se fait quant à elle sur les récepteurs 5-HT2 majoritairement mais également sur les récepteurs 5-HT1, 5-HT3, 5-HT6 et 5-HT7. D'autres systèmes sont modulés par la Clozapine comme le système noradrénergique ou cholinergique.

La plupart des hypothèses du mécanisme d'action de la Clozapine sur les symptômes psychotiques résistants se basent sur l'association de l'action dopaminergique et sérotoninergique. L'action de la Clozapine est cependant plus complexe et se fait via de multiples interactions entre les différentes voies de neurotransmissions dans différentes zones cérébrales. A l'heure actuelle, bien que certains mécanismes soient connus, l'action complète de cette molécule est encore incomplètement élucidée.

La difficulté principale dans la prise en charge des patients résistants aux traitements est le fait qu'ils présentent également une résistance à la Clozapine dans 40 à 70% des cas (28). Les options thérapeutiques sont alors limitées car il n'existe pas de recommandations thérapeutiques claires en cas d'échec de la Clozapine.

1.3.5 Autres traitements

Actuellement, après échec de la Clozapine les traitements proposés sont variables et dépendent de l'expérience des cliniciens et de leurs préférences. Cela consiste souvent en l'association de plusieurs antipsychotiques ou à l'utilisation d'autres techniques comme l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne. Les résultats de ces traitements sont inégaux et bien que l'électroconvulsivothérapie ait montré de bons résultats dans le traitement des psychoses résistantes, certains patients n'y répondent que partiellement ou ne peuvent y avoir accès pour des raisons économiques ou somatiques.

Le fait d'avoir une telle disparité dans les traitements proposés et leur efficacité peut entraîner un changement régulier de traitement voir à terme aboutir à une impasse thérapeutique.

1.4 Psychoses résistantes, quelles perspectives ?

La prise en charge des psychoses résistantes représentent donc un vrai défi pour les équipes soignantes qui sont parfois désemparées et n'ont plus d'alternatives thérapeutiques à proposer. Nous avons vu que le traitement de référence des troubles psychotiques résistants est la Clozapine et que ce traitement ne permet pas de traiter de façon satisfaisante la majorité des patients.

Le développement de nouveaux traitements efficaces pour traiter ces troubles psychotiques résistants et leur diffusion aux cliniciens pourrait permettre de soulager les souffrances de ces patients et de permettre une prise en charge plus adaptée. Nous nous sommes donc intéressés en particulier aux traitements pouvant être proposés aux patients résistants à la Clozapine ou dont la réponse à la Clozapine est insatisfaisante.

C'est pourquoi il nous a paru important d'effectuer une revue de la littérature pour définir quels traitements sont disponibles ou à l'étude concernant la prise en charge des troubles psychotiques résistants.

2. ARTICLE

Traitements des troubles psychotiques résistants : des alternatives aux antipsychotiques ? Une revue de la littérature.

Article soumis le 10/04/2019 à la revue de l'Encéphale.

Quentin Rousselot^{a,b}, David Masson^b

^a *Université de Lorraine, 54000 Nancy, France*

^b *Centre Psychothérapique de Nancy, 54520 Laxou, France*

Résumé

Introduction. – Les psychoses résistantes concernent environ un tiers des patients atteints de troubles psychotiques. La résistance aux traitements est généralement définie par une persistance de symptômes positifs après au moins 2 traitements antipsychotiques bien conduits, seuls ou en association. Lorsque les patients sont résistants, le traitement de référence est la Clozapine mais 50 à 70% des patients n'y répondent pas ou peu. C'est pourquoi de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses ont été développées pour traiter les psychoses résistantes, en complément des antipsychotiques. L'objectif de ce travail est d'exposer l'état des connaissances sur ces thérapeutiques.

Méthodes. – Cette revue de la littérature a été réalisée en combinant trois mots-clés : « schizophrenia », « psychosis » et « treatment-resistant » sur PubMed, Cochrane Library et PsycINFO pour des articles publiés entre le 01/01/2010 et le 01/05/2018.

Résultats. – Diverses thérapeutiques permettent la régression des symptômes chez les patients souffrant de troubles psychotiques résistants. De nouvelles possibilités sont offertes dans le traitement de ces pathologies, des possibilités qui sont pour l'instant vérifiées dans des cas spécifiques. La thérapeutique qui possède le plus de résultats validés est l'électroconvulsivothérapie.

Conclusion. – Différentes thérapeutiques complémentaires sont décrites dans la littérature mais leur efficacité n'a pas encore été prouvée au niveau scientifique. Dans ces conditions, la pertinence et la validité de ces modalités de soins ne peut être établie. De plus amples études doivent être menées pour valider ces modèles thérapeutiques dans le cadre du traitement des troubles psychotiques résistants.

Mots clés : Schizophrénie, Psychose, Résistant au traitement.

Abstract

Introduction. – Resistant psychosis affect about one-third of patients with psychosis. Resistance to treatment is generally defined by persistence of positive symptoms after at least 2 well-conducted antipsychotic treatments, alone or in combination. When patients are resistant, the standard treatment is Clozapine but 50 to 70% of patients are not respond or low. This is why new drug and non-drug therapies have been developed to treat resistant psychoses, in addition to antipsychotics. The objective of this work is to expose the state of knowledge on these therapeutics.

Methods. – This review of the literature was performed by combining three keywords: "schizophrenia", "psychosis" and "treatment-resistant" on PubMed, Cochrane Library and PsycINFO for articles published between 01/01/2010 and 01/05/2018.

Results. – Various therapeutic allow regression of symptoms in patients with resistant psychotic disorders. New possibilities are offered in the treatment of these pathologies, possibilities which are for the moment verified in specific cases. Therapeutic which has the most validated results is electro-convulsive therapy.

Conclusion. – Various complementary therapies are described in the literature but their effectiveness has not been proven scientifically. In these circumstances, the relevance and validity of these methods of care cannot be established. Further studies must be conducted to validate these therapeutic models in the treatment of resistant psychotic disorders.

Keywords: Schizophrenia, Psychosis, Treatment-Resistant.

Introduction

Les troubles psychotiques résistants (TPR) concernent environ 30 % des malades atteints de psychoses (1). Idéalement, la définition des TPR devrait prendre en compte non seulement les symptômes positifs mais également les aspects cognitifs, le bien être subjectif et le fonctionnement social (2). Il n'existe cependant pas de définition consensuelle des TPR : la majorité des études s'appuient sur la persistance de symptômes positifs après utilisation d'au moins 2 traitements différents par antipsychotiques prescrit pendant au moins 6 semaines chacun (2). Dans ce travail, nous adopterons cette définition.

A l'heure actuelle, le traitement de référence des TPR est la Clozapine (3) : elle présente une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 (DRD2) bien moins importante que la plupart des antipsychotiques. Son affinité pour les récepteurs D1 et D4 est par contre très forte, elle possède également un effet sérotoninergique via les récepteurs 5-HT_{2A}. C'est cette action conjointe qui est retenue pour expliquer l'effet clinique de la Clozapine sur les TPR (4).

Selon Sensky et al. (5) les troubles psychotiques sont expliqués par un hypofonctionnement des récepteurs glutamatergiques NMDA au niveau des interneurons GABAergiques du cortex préfrontal et de l'hippocampe responsable d'une hyperdopaminergie mésolimbique et d'une hypodopaminergie mésocorticale. Ce qui entraîne des dysfonctionnements des réseaux neuronaux et des troubles de la neuroplasticité.

Il existerait donc une corrélation anatomoclinique entre les symptômes cliniques observés, les aires cérébrales atteintes et les anomalies biochimiques. Ainsi la dysrégulation au niveau de l'amygdale induirait des troubles de régulation émotionnelle, l'hyperactivité temporelle et mésolimbique générerait des symptômes positifs et l'hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral les troubles cognitifs et les symptômes négatifs (6).

Ce modèle permet de comprendre pourquoi la Clozapine est le traitement de référence des TPR étant donné qu'elle agit sur le système dopaminergique comme la plupart des antipsychotiques mais également sur d'autres systèmes (7–10).

Cependant, de nombreux patients (40 à 70 %) ne répondent pas ou peu à cette molécule de référence (11). De nombreuses études ont donc été menées afin de trouver des modalités de soins complémentaires au traitement par Clozapine seul ou associé à d'autres antipsychotiques. L'objectif de la majorité des thérapeutiques présentées dans ces études est de reproduire une action similaire à la Clozapine. Pour ce faire, il faut un effet sur les récepteurs dopaminergiques (via l'utilisation d'antipsychotiques la plupart du temps) associé à une action sur d'autres récepteurs (via l'utilisation d'autres molécules).

L'action dopaminergique est indispensable dans le traitement des troubles psychotiques ce qui nécessite l'utilisation d'antipsychotiques classiques la plupart du temps. Les études analysées dans cette revue ne proposent pas de remplacer les antipsychotiques mais de les associer à d'autres molécules ou thérapeutiques. En effet, à l'heure actuelle l'association d'antipsychotiques est la règle pour traiter les TPR, ce qui entraîne une hyperstimulation du système dopaminergique.

L'objectif de ce travail est de proposer une revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances concernant les alternatives au traitement de référence des TPR, ainsi que leur intérêt et leur validité en pratique clinique. Nous présenterons des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses avec association ou non à la Clozapine.

Méthodes

Pour constituer cette revue de la littérature une recherche sur PubMed, Cochrane Library et PsycINFO a été effectuée de la date du 01/01/2010 au 01/05/2018. Cette revue concerne les articles rédigés en anglais et en français.

Les mots clés utilisés dans ce travail sont : « treatment-resistant » AND « schizophrenia » ainsi que « treatment-resistant » AND « psychosis ». Les articles liés proposés par PubMed ont également étaient pris en compte.

Cette recherche bibliographique a permis de recueillir 904 articles auxquels s'ajoutent les articles liés. Un premier tri se basant sur les titres des articles et sur les abstracts a permis d'extraire les articles d'intérêts. D'autres tris ont été effectués avec les critères d'inclusion suivants : ont été retenus les articles traitant des TPR répondant aux critères définis précédemment et comportant des traitements innovants en se focalisant sur les traitements pharmacologiques. Ont été exclus l'ensemble des articles s'intéressant aux traitements de référence des TPR ainsi que ceux présentant des traitements innovants pour les troubles psychotiques non résistants.

L'essentiel des articles inclus dans cette revue est composé de cas cliniques ainsi que d'essais cliniques et de revues de la littérature.

Résultats

Après le retrait des doublons dans les différentes recherches, 734 articles ont été recensés. Après les différents tris effectués, 29 articles ont été retenus pour effectuer cette revue de la littérature (Fig.1).

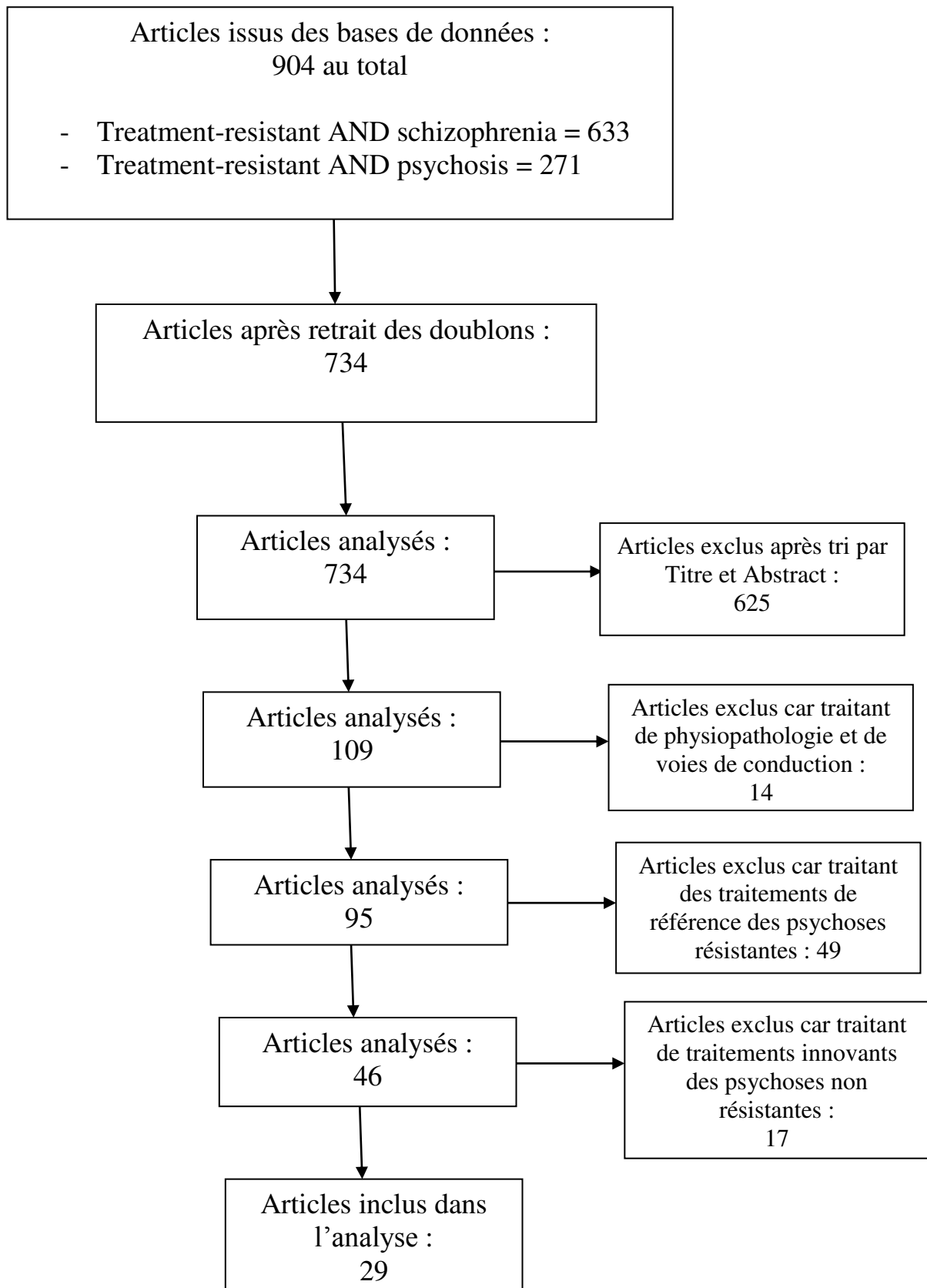


Figure 1. Sélection et analyses des articles

Inventaire des thérapeutiques

Parmi les thérapeutiques utilisées dans ces études on retrouve des traitements médicamenteux et des traitements non médicamenteux. Le champ des traitements étudié est très varié et comprend notamment : des traitements hormonaux, des antibiotiques, des antiépileptiques, des antidépresseurs, des psychothérapies, de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et de l'électro convulsivothérapie (ECT).

Thérapeutiques non médicamenteuses

- **Electro convulsivothérapie (ECT)**

C'est un traitement reconnu et validé dans le traitement des troubles psychotiques qui consiste à induire des crises d'épilepsie brèves via la stimulation cérébrale par un courant électrique au moyen d'électrodes placées sur le scalp, réalisée sous anesthésie générale. Dans certains pays ce traitement est validé et utilisé dans le traitement des TPR (12).

D'après la revue de Lally et al. (13), l'ECT augmente de 76% la réponse globale à la Clozapine. Dans les TPR, l'ECT a été étudiée sous des modalités d'application différentes en termes de délai entre séances, de durée de traitement et de durée de traitement total. Ainsi, Gul IG et al. (14) retrouvent une différence significative en comparant les scores aux échelles PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) entre 3 groupes de patients : ceux traités par AP (antipsychotique), ceux traités par AP + ECT durant leur hospitalisation et ceux traités par AP + ECT durant leur hospitalisation et durant leur suivi. Cette étude rétrospective réalisée sur 73 patients retrouve un score significativement plus faible à ces échelles après 6 mois dans le groupe bénéficiant d'ECT durant leur suivi.

Un cas clinique de Moeller et al. (15) décrit un patient atteint de TPR ayant reçu 24 séances d'ECT en 1 an ainsi qu'un traitement par Olanzapine 20 mg. Il rapporte un score à l'échelle PSYRATS de 31/72 après traitement contre 54/72 et un score à la PANSS 78/210 contre 125/210.

L'ECT a montré son efficacité dans de nombreuses études concernant le traitement des TPR ; il reste cependant encore à préciser sa place dans les algorithmes de traitement des TPR ainsi qu'à évaluer plus précisément son efficacité à court et long terme.

- **Stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et stimulation transcrânienne à courant direct (TDCS)**

Ces techniques consistent à envoyer un courant électrique magnétique transcrânien au travers de bobines placées sur le scalp afin de modifier l'excitabilité corticale de la région stimulée. La principale différence entre les stimulations transcrâniennes est la fréquence des courants électriques utilisés qui peut rendre le courant inhibiteur pour les basses fréquences et excitateur pour les longues fréquences.

L'étude prospective de Demirtas-Tatlidede et al. (16) montre une diminution significative de la sous échelle négative de la PANSS après traitement par 10 séances de TMS guidée par IRM sur le vermis cérébelleux chez 8 patients atteints de TPR. Aucune différence significative n'a été observée concernant les symptômes positifs.

Une série de cas clinique de Kallel et al. (17) montre après 20 séances réalisées sur 4 mois de TMS par courant alternatif chez 3 patients traités par Clozapine, une amélioration de 13% des symptômes cliniques globaux évalués par l'échelle PANSS et une amélioration des symptômes négatifs d'environ 10% évalués par l'échelle SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms). En raison du nombre limité de patients étudiés, l'auteur envisage que les résultats observés puissent ne pas être imputables au traitement par TMS.

La revue de Miyamoto et al. (18) montre que la TMS est majoritairement étudiée dans le cadre du traitement des hallucinations acoustico-verbales (HAV) résistantes. Dans plusieurs études récentes, un effet sur les HAV et sur les symptômes négatifs résistants est mis en évidence de façon significative (19,20).

En conclusion, les résultats des études sont hétérogènes et ne permettent pas de recommander ces techniques même si l'effet sur les symptômes négatifs résistants est retrouvé dans plusieurs études. La TMS et la TDCS sont donc des thérapeutiques dont l'exploration doit se poursuivre dans le cadre du traitement des TPR.

- **Psychothérapies**

Les psychothérapies de soutien ont toujours été utilisées dans le cadre des TPR en complément des traitements médicamenteux. Certaines psychothérapies ont été conçues afin de modifier les biais cognitifs induits par les psychoses. On retrouve notamment dans ce groupe les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et la thérapie métacognitive (MCT). Selon la revue de Lévi et al. (6), les TCC n'apportent pas de bénéfice franc par rapport à la réhabilitation psycho-sociale. Certains auteurs observent pourtant une supériorité par rapport aux thérapies de soutien sur le long terme : l'amélioration significative des scores cliniques est initialement similaire aux psychothérapies de soutien mais continue à s'améliorer jusqu'à 9 mois après la fin de la thérapie.

Concernant la MCT, elle aurait un impact sur les symptômes positifs et sur certains biais cognitifs mais les résultats des différentes études sont discordants.

Il existe également une étude rétrospective de Heggdal et al. (21) qui utilise la thérapie par exposition basale (BET) pour traiter 38 patients atteints de troubles mentaux graves et résistants dont 14 atteints de TPR sur une durée moyenne de 13 mois. Les patients bénéficient de cette thérapie et de traitements médicamenteux (antipsychotiques, antidépresseurs, hypnotiques, ...).

La BET est centrée sur la conceptualisation de la peur existentielle non différenciée comme élément fondamental du problème des patients, l'objectif de la thérapie étant d'une part d'exposer les patients à cette peur et d'autre part de promouvoir leur autonomie. Une amélioration significative de l'échelle GAF (Global Assessment of Functioning) est retrouvée chez tous les patients de l'étude. Une diminution significative de l'utilisation des traitements psychotropes sans augmentation des conduites addictives est également observée. Les symptômes psychotiques résistants n'ont pas été mesurés spécifiquement dans cette étude. En conclusion, certaines psychothérapies sont des thérapeutiques complémentaires aux antipsychotiques dans le traitement des TPR à l'heure actuelle. D'autres études sont nécessaires afin de valider leur efficacité.

1.1.1. Thérapies médicamenteuses

- **Traitements psychotropes**

1. Blonansérine

La Blonansérine est un traitement antipsychotique utilisé en Corée et au Japon dans le traitement de la schizophrénie. Elle agit sur les récepteurs 5-HT_{2A} et DRD₂ principalement, l'affinité DRD₂ est 20 fois plus importante que celle de l'Halopéridol.

Tachibana et al. (22) ont pour hypothèse que l'un des facteurs importants du développement des TRS est l'hypersensibilité à la dopamine des psychoses (DSP). C'est pourquoi ils utilisent dans leur étude une molécule avec une affinité dopaminergique forte afin de faire en sorte que les récepteurs DRD₂ soient toujours stimulés pour un effet thérapeutique constant. Dans cette étude rétrospective, 8 patients ont été traités pendant 12 mois par Blonansérine associé à d'autres antipsychotiques. L'efficacité du traitement a été évaluée par l'échelle BPRS et GAF avec une diminution des scores totaux après 3 mois de traitement.

En conclusion, la Blonansérine ne peut pas être recommandée dans le traitement des TPR au vu des données de la littérature. Mais l'action sur la DSP semble être une donnée à prendre en compte dans le traitement des TPR et qui mérite que d'autres études soient menées. L'action sur différentes voies de neurotransmission est l'axe principal de recherche actuel mais il ne faut pas écarter les thérapeutiques avec une action forte et spécifique sur une seule voie de neurotransmission.

2. Lamotrigine

La Lamotrigine est un anticonvulsivant dont le mécanisme d'action repose sur l'antagonisme des canaux sodiques et l'inhibition de la libération excessive de glutamate dans le cerveau. La Lamotrigine augmente également la libération de GABA.

La méta-analyse de Tiihonen et al. (8) cherche à démontrer l'efficacité de la Lamotrigine sur les TPR à la Clozapine. 5 études ont été analysées avec un total de 161 patients inclus sur une durée de 10 à 24 mois. Tiihonen et al. retrouvent une supériorité significative de la Lamotrigine par rapport au placebo avec un effet sur les symptômes positifs et négatifs mesurés par différentes échelles (PANSS, BPRS, SANS).

Une étude plus récente de Vayisoğlu et al. (10) retrouve des résultats différents. C'est une étude prospective, randomisée en double aveugle contre placebo d'une durée de 12 mois. 34 patients ont été inclus avec un traitement par Clozapine de 150 à 900 mg/j. Le groupe traité a bénéficié de Lamotrigine à 25 mg/j au début de l'étude avec augmentation progressive jusqu'à 200 mg/j au bout de 6 semaines. L'efficacité du traitement a été mesurée par l'échelle PANSS, CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) et CDS (Calgary Depression Scales). Aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes aux sous échelles positives de la PANSS et la CDS. Une amélioration significative de la PANSS totale, sa sous échelle négative et la CGI-S a été retrouvée dans le groupe placebo.

La Lamotrigine a également été étudiée en association avec d'autres antipsychotiques que la Clozapine. Onhuma et al. (23) présentent une série de 5 cas cliniques de patients atteints de TPR et traités à des doses croissantes de Lamotrigine. Ils retrouvent une amélioration des symptômes résiduels dans 3 cas sur 5, évaluée par l'échelle BPRS. Ils constatent que les patients présentant des symptômes positifs résiduels plus sévères, en particulier ceux souffrant d'hallucinations auditives, semblent mieux répondre à la Lamotrigine à faible dose (50mg/j).

En conclusion, les résultats présentés concernant la Lamotrigine sont hétérogènes mais issus d'études menées de manières très différentes. Bien que certaines études retrouvent de bons résultats, des études complémentaires sont nécessaires avant d'inclure cette molécule dans le traitement des TPR.

3. Mémantine

La Mémantine agit comme un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. C'est un traitement validé de la Maladie d'Alzheimer (24). Son utilisation dans le traitement des TPR s'est appuyée sur la théorie de l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA du glutamate dans la schizophrénie. Selon cette théorie, les traitements modulateurs du glutamate auraient une action antipsychotique.

L'étude de Veerman et al. (25) tente de montrer l'efficacité de la Mémantine chez les patients souffrant de TPR à la Clozapine. C'est une étude croisée randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo incluant 52 patients répartis en 2 groupes avec un cross-over des groupes au bout de 12 semaines. Les résultats de cette étude montrent que la

Mémantine a amélioré le score de la sous échelle négative de la PANSS (taille de l'effet = 0,29) et un score de mémoire composite comprenant une mémoire de reconnaissance verbale et des scores de tâches d'apprentissage. Ce score de mémoire est composé d'éléments venant de 2 échelles : la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) et la Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS).

La revue de Sani et al. (26) s'intéresse à l'utilisation de la Mémantine dans les maladies psychiatriques. Leur conclusion concernant la schizophrénie et les TPR est en faveur de l'utilisation de la Mémantine en complément des antipsychotiques, en particulier si les symptômes négatifs et cognitifs sont prédominants avec cependant, des résultats discordants qui ne permettent pas de valider l'utilisation de ce traitement dans cette indication.

En conclusion, la Mémantine semble avoir un effet sur les fonctions cognitives et sur les symptômes négatifs. Mais d'autres études doivent être menées avant de valider ce traitement dans les TPR car les résultats des études sont encore trop hétérogènes.

4. Traitements sérotoninergiques

Une série de cas cliniques de Lowe et al. (7) rapporte le cas de 3 patients atteints de TPR et traités par Lurasidone et Vortioxetine. La Lurasidone est un antipsychotique atypique dont le profil pharmacologique se rapproche de la Clozapine avec une action sur les récepteurs DRD2 et 5-HT2A. La Vortioxetine est un antidépresseur qui agit comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, c'est un agoniste des récepteurs 5-HT1A, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1B et un antagoniste des récepteurs 5-HT3A et 5-HT7.

Dans les 3 cas présentés, une amélioration clinique des symptômes psychotiques et des fonctions cognitives est observée après association de Lurasidone et Vortioxetine après quelques semaines. L'efficacité des traitements a été mesurée par les échelles PANSS pour les symptômes psychotiques et MMSE (Mini Mental State Examination) pour les fonctions cognitives. L'hypothèse faite dans cette étude est que les effets de cette association quand les traitements sont pris au long court se rapprochent des effets de la Clozapine avec une action dopaminergique, sérotoninergique et adrénergique.

En conclusion, l'association de traitements sérotoninergiques et dopaminergiques peut être intéressante dans les cas où la Clozapine n'est pas utilisable ou mal tolérée. Des études plus approfondies sont nécessaires afin d'évaluer si les effets observés sont bien imputables à cette association de traitements et s'il est valide de les utiliser en pratique clinique.

- **Traitements non psychotropes**

1. Minocycline

La Minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle aurait un impact sur la modulation de l'activité glutamatergique et une action anti-inflammatoire au niveau cérébral. C'est en se basant sur ces propriétés que des études ont été menées afin d'évaluer les effets de cette molécule sur la schizophrénie et les TPR.

L'étude de Kelly et al. (27) évalue l'ajout de Minocycline à la Clozapine chez des patients atteints de TPR. C'est une étude prospective, en double aveugle : les sujets recevaient de la Clozapine, avec pour les cas de la Minocycline en association, pour les témoins un placebo, pendant une durée de 10 semaines. Les cas ont reçu 200mg/jour de Minocycline pendant toute la durée de l'étude. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différences entre les groupes en ce qui concerne les symptômes psychotiques évalués par l'échelle BPRS. Les différences significatives mises en avant sont l'amélioration de la mémoire de travail dans le groupe traité (évalué par l'échelle MATRICS Consensus Cognitive Battery) et l'amélioration du score anxiété/dépression de l'échelle BPRS.

Une autre étude de Wehring et al. (28) analyse l'étude de Kelly et al. avec une hypothèse différente. Cette étude a été menée après le constat que la concentration plasmatique de Clozapine était différente dans les 2 groupes analysés. L'hypothèse principale est donc que la Minocycline pourrait modifier le taux sanguin de Clozapine. La concentration plasmatique de Clozapine a été mesurée au début de l'étude pour tous les participants puis a ensuite été mesurée toutes les 2 semaines. La posologie de Clozapine est restée constante pour tous les patients durant toute l'étude hormis pour un patient du groupe Minocycline dont le traitement a été augmenté de 550mg/j à 600mg/j.

Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence de différences significatives de taux plasmatiques de Clozapine ou de Norclozapine dans les 2 groupes. Le fait mis en avant dans

cette étude est la corrélation observée entre l'augmentation du taux plasmatique de Clozapine et l'augmentation des scores de l'échelle SANS.

En conclusion, la Minocycline ne peut pas être recommandée dans le traitement des TPR au vu de ces études. C'est cependant une molécule qui a déjà donné des résultats significatifs dans le traitement de la schizophrénie non résistante (29,30). D'autres investigations sont donc nécessaires afin de prouver l'efficacité de cette molécule dans le traitement des TPR.

2. N-acétylcystéine (NAC)

La NAC est un acide aminé non essentiel qui stimule la production de glutathion et module l'activité des récepteurs NMDA du glutamate. C'est grâce à ces propriétés que cette molécule a été étudiée dans le traitement des troubles psychiatriques et notamment des TPR.

Berk et al. (31) ont conduit une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo dans laquelle ils évaluaient l'efficacité du NAC dans la schizophrénie chronique. Cette étude n'incluait pas spécifiquement de patients atteints de TPR mais cela concernait tout de même 45% des patients qui étaient traités par Clozapine. Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative des scores de l'échelle CGI-S et PANSS concernant les sous échelles négatives et générales. Des analyses secondaires ont été conduites concernant uniquement les patients sous Clozapine dans cette étude (32). Ces analyses montrent une réduction significative des scores PANSS dans le groupe traité par NAC.

Une autre étude menée par un groupe de recherche différent retrouve des résultats similaires concernant la diminution des symptômes négatifs sous NAC (avec un traitement adjuvant par Risperidone) (33).

Partant de ces études, Rossel et al. (34) conduisent un essai clinique concernant uniquement des patients atteints de TPR. C'est un essai prospectif multi-sites, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. Cet essai est encore en cours au moment de la rédaction de cette revue avec un recueil de données qui se poursuivra jusqu'en juin 2019 au moins. Il concerne 168 patients atteints de TPR et traités par Clozapine et se déroule pendant 52 semaines. Les patients du groupe traité reçoivent une dose de 2g de NAC pendant toute la durée de l'étude. Les symptômes psychotiques sont mesurés par la PANSS et le CAINS

(Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) à 8, 24 et 52 semaines. Des mesures secondaires de la qualité de vie, des cognitions, de la tolérance du traitement et de la production de glutathion sont également réalisées.

En conclusion, la NAC est un traitement qui semble avoir un intérêt dans le traitement des symptômes négatifs résistants selon plusieurs études. Des études complémentaires, dont une est en cours de réalisation, sont nécessaires afin d'avoir plus de preuves d'efficacité dans le cadre du traitement des TPR.

3. Traitements hormonaux sexuels

Les traitements hormonaux les plus étudiés dans le cadre de la schizophrénie et des TPR sont ceux concernant les œstrogènes. La majeure partie du temps, ces traitements sont étudiés chez des femmes, ce qui est le cas des études analysées dans cette revue. Ces traitements sont des modulateurs de l'activité dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique. Des essais cliniques ont montré les effets de ces molécules chez les femmes atteintes de schizophrénie (35). C'est à partir de ces données que des études ont été menées concernant le traitement des TPR. Parmi les molécules étudiées, on retrouve l'Œstradiol qui est un traitement hormonal substitutif. L'étude de Kulkarni et al. (36) tente de prouver son efficacité dans la diminution des symptômes psychotiques chez les femmes atteintes de TPR. C'est un essai clinique randomisé en double aveugle avec 3 groupes de patientes sur une durée de 8 semaines. Des patientes entre 18 et 45 ans atteintes de TPR ont été incluses. Les 3 groupes ont été traités par antipsychotiques avec adjonction d'un patch transdermique d'Œstradiol de 200µg, de 100µg ou d'un patch placebo. L'évaluation des symptômes a été réalisée par la PANSS, les cognitions ont été évaluées par le RBNS (Repeatable Battery of Neuropsychological Status) et les symptômes dépressifs par la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) avec des mesures à 7, 14, 28 et 56 jours. Les 2 groupes Œstradiol ont présenté des diminutions plus importantes des symptômes positifs, généraux et totaux du PANSS, par rapport au groupe placebo, avec un effet plus marqué pour 200 µg que 100 µg d'Œstradiol. La taille d'effet la plus importante concernait la sous-échelle positive de PANSS dans le groupe de traitement à l'Œstradiol à 200µg.

L'autre molécule utilisée dans les essais cliniques est le Raloxifène. C'est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes qui agit comme un agoniste des œstrogènes. Le Raloxifène est utilisé à la place des œstrogènes car il présente moins d'effets secondaires. L'étude de Kulkarni et al. (37) est un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines. 56 femmes atteintes de TPR ont été incluses et traitées par 120mg/j de Raloxifène ou par placebo. L'efficacité a été évaluée par la PANSS, le RBNS et la MADRS avec une évaluation toutes les 2 semaines. Au terme de l'essai, une réduction significative du score général de la PANSS a été constatée pour le groupe traité par rapport au groupe placebo. Aucune différence significative n'a été observée pour les sous échelles positives et négatives de la PANSS.

En conclusion, les traitements par hormones sexuelles sont des molécules qui ont montré leur intérêt dans le traitement des TPR à travers plusieurs études, notamment concernant les symptômes positifs. Les preuves restent encore insuffisantes pour les recommander et d'autres investigations sont nécessaires afin de prouver leur efficacité.

4. Yokukansan

Le Yokukansan est une préparation traditionnelle japonaise à base de plantes, utilisée pour traiter notamment l'agitation chez l'enfant et la démence du sujet âgé. Il a été étudié dans le traitement des troubles psychiatriques avec des preuves de son impact sur les récepteurs DRD2, 5HT1A et 5HT2A (38).

Un essai clinique de Miyaoka et al. (39) tente de démontrer l'efficacité du Yokukansan en tant que traitement adjuvant dans les TPR. C'est un essai randomisé en double aveugle, multicentrique avec contrôle par placebo. 120 patients ont été inclus et traités par 7,5mg/j de Yokukansan ou par placebo avec une évaluation durant 4 semaines. L'évaluation des patients s'est faite via la PANSS, la CGI-S, la GAF et la DIEPSS (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale). Les résultats de l'étude ne retrouvent pas de différences significatives entre les groupes concernant la PANSS totale et les sous échelles, positive et négative. La seule différence retrouvée concerne la diminution plus importante dans le groupe traité de la sous échelle excitation/hostilité.

En conclusion, le Yokukansan n'a pas montré une efficacité suffisante dans le traitement des TPR et d'autres études sont nécessaires pour évaluer sa validité dans ce cadre.

4. Discussion

Cette revue de la littérature a été réalisée afin de déterminer les alternatives aux traitements classiques des TPR. Il est également essentiel d'examiner l'efficacité, la sécurité d'utilisation et la tolérance de ces traitements. Sur les 29 études analysées, 12 sont des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés par placebo, des méta-analyses ou des revues de la littérature. Afin de concentrer notre discussion sur les traitements les plus pertinents dans le traitement des TPR, nous avons choisi de ne traiter que les traitements comportant un effet significatif parmi les 12 études les plus validées : ECT, Lamotrigine, Mémantine, Minocycline, la NAC et les traitements hormonaux sexuels (Œstradiol et Raloxifène).

Actuellement, les traitements les plus validés dans le traitement des TPR sont l'ECT et la Lamotrigine, en association avec la Clozapine ou un autre antipsychotique. Ces 2 techniques sont parmi celles étudiées depuis le plus longtemps et dont les preuves sont donc les plus validées. L'ECT a pour avantage d'être une technique efficace dont le nombre de séances est modulable en fonction de l'évolution de l'état du patient. Cela permet d'affiner les effets thérapeutiques en ajustant le nombre ou la durée des séances (14,15). Concernant la Lamotrigine, c'est une molécule déjà utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur et qui est globalement bien tolérée. L'intérêt majeur de cette molécule est son impact sur les symptômes positifs et négatifs, ce qui en fait un traitement intéressant dans les TPR.

Certaines molécules ont montré un impact particulier sur les symptômes cognitifs résistants. Il s'agit de la Mémantine et de la Minocycline. Ces molécules peuvent donc avoir un intérêt chez une population de patients souffrant de troubles cognitifs en lien avec la psychose ou non. Les preuves restent cependant encore trop faibles pour les recommander en pratique clinique.

La NAC a également montré des effets significatifs dans le traitement des TPR. Les différentes études rapportent en premier lieu un effet sur les symptômes négatifs résistants. Ce type de symptômes peut être particulièrement handicapant pour les patients, les traitements actuels sont peu efficaces sur ces symptômes. Il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander ce traitement en pratique clinique mais les effets potentiels sont intéressants.

Enfin, les traitements hormonaux sexuels montrent un effet significatif sur les symptômes positifs résistants. L'intérêt de ces traitements est qu'ils sont étudiés aussi bien chez les femmes en âge de procréer que chez les femmes ménopausées. A l'heure actuelle, ces traitements s'adressent uniquement à des femmes, ce qui limite leur utilisation mais des études sont en cours chez l'homme.

Les résultats de cette revue sont cohérents avec ceux d'autres revues de littérature concernant le traitement des TPR (7,18,37). La différence principale avec les autres revues est que nous avons choisi de nous intéresser aux traitements innovants, qu'ils soient médicamenteux ou non.

La plus importante limite de cette revue est l'hétérogénéité des études analysées avec une minorité d'études ayant un niveau de preuve important (12/29). Les autres études sont des essais rétrospectifs ou des séries de cas cliniques dont le niveau de preuve est donc plus faible. Ce manque de validité scientifique ne permet pas de recommander les thérapeutiques présentées dans cette revue en pratique clinique. Mais cela ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques qui pourraient permettre de faire évoluer les recommandations de pratique clinique. En effet, le manque de recommandations après échec de la Clozapine est un frein important à la prise en charge des patients atteints de TPR.

Notre objectif dans cette revue a été de présenter et de promouvoir de nouvelles thérapeutiques dans le traitement des TPR. Il paraît important que les recommandations concernant le traitement des TPR soient actualisées en fonction des données de la littérature. Des études complémentaires sont nécessaires afin de pouvoir proposer des traitements efficaces et validés aux patients atteints de TPR.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* janv 2010;36(1):71- 93.
2. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 15 mai 2012;197(1- 2):1- 6.
3. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 2017;3:CD006324.
4. Monville M. La clozapine: de la théorie à la pratique [Thèse d'exercice]. [France]: UPEC. Faculté de médecine; 2012.
5. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2000;57(2):165- 72.
6. LEVI Agnès. Alternatives thérapeutiques des symptômes positifs de la schizophrénie résistante réfractaire à la clozapine. *Inf Psychiatr.* 2017;5 vol 93:427- 32.
7. Lowe P, Krivoy A, Porffy L, Henriksdottir E, Eromona W, Shergill SS. When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity. *Ther Adv Psychopharmacol.* janv 2018;8(1):63- 70.
8. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* avr 2009;109(1- 3):10- 4.
9. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med.* 2016;46(9):1909- 21.
10. Vayisoğlu S, Anıl Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Karcı O, Gürel SC, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res.* janv 2013;143(1):207- 14.
11. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull.* sept 2012;38(5):1003- 11.
12. Association AP. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). American Psychiatric Pub; 2008. 364 p.

13. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* mars 2016;171(1- 3):215- 24.
14. Gul IG, Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, Arat MM, Tarhan N. Evaluation of the efficacy of the continuation electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Rev Psiquiatr Clínica.* août 2014;41(4):90- 4.
15. Moeller S, Kalkwarf N, Lücke C, Ortiz D, Jahn S, Först C, et al. Achieving stable remission with maintenance electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizophrenia: A case report. *Medicine (Baltimore).* déc 2017;96(48):e8813.
16. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 2010;124(1- 3):91- 100.
17. Kallel L, Mondino M, Brunelin J. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(10):1213- 7.
18. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: a look to the future. *J Psychiatr Res.* nov 2014;58:1- 6.
19. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry.* 9 mars 2010;71(7):873- 84.
20. Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IEC. Review of the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations. *Biol Psychiatry.* 15 juill 2014;76(2):101- 10.
21. Heggdal D, Fosse R, Hammer J. Basal Exposure Therapy: A New Approach for Treatment-Resistant Patients with Severe and Composite Mental Disorders. *Front Psychiatry.* 2016;7:198.
22. Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M, et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. *Asian J Psychiatry.* déc 2016;24:28- 32.
23. Ohnuma T, Takebayashi Y, Higashiyama R, Shibata N, Arai H. Low-dose lamotrigine augmentation therapy improves residual symptoms in treatment-resistant schizophrenia: a report of five cases. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr.* déc 2013;5(4):336- 43.
24. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 juill 2005;(3):CD003154.

25. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med.* 2016;46(9):1909- 21.
26. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence. *CNS Drugs.* 1 août 2012;26(8):663- 90.
27. Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* août 2015;35(4):374- 81.
28. Wehring HJ, Elsobky T, McEvoy JP, Vyas G, Richardson CM, McMahon RP, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Patients with Schizophrenia: Analyzing the Effects of Minocycline on Clozapine Plasma Levels. *Psychiatr Q.* 2018;89(1):73- 80.
29. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* févr 2010;71(2):138- 49.
30. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res.* mars 2014;153(1- 3):169- 76.
31. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2008;64(5):361- 8.
32. Dean OM, Mancuso SG, Bush AI, Copolov D, Do KQ, Cuénod M, et al. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 déc 2015;230(3):982- 3.
33. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani M-R, Hosseini S-M-R, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* déc 2013;36(6):185- 92.
34. Rossell SL, Francis PS, Galletly C, Harris A, Siskind D, Berk M, et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry.* 15 2016;16(1):320.
35. Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* sept 2003;27(6):1007- 12.
36. Kulkarni J, Gavriliadis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* juin 2015;20(6):695- 702.

37. Kulkarni J, Gavrilidis E, Gwini SM, Worsley R, Grigg J, Warren A, et al. Effect of Adjunctive Raloxifene Therapy on Severity of Refractory Schizophrenia in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2016;73(9):947- 54.
38. Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. févr 2005;66(2):248- 52.
39. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, et al. Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2015;232(1):155- 64.

3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

3.1 Résumé des résultats

Les thérapeutiques proposées dans cette revue sont des modalités de soins complémentaires des antipsychotiques. Il n'est pas possible à l'heure actuelle d'envisager de traiter les troubles psychotiques résistants sans passer par la mise en place d'un traitement antipsychotique associé à d'autres thérapeutiques.

Les thérapeutiques qui sont actuellement les plus validées dans le traitement des troubles psychotiques résistants sont l'électroconvulsivothérapie et la Lamotrigine. Ce sont des thérapeutiques anciennes qui ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreuses études. L'électroconvulsivothérapie est d'ailleurs un traitement validé dans la prise en charge des psychoses résistantes aux Etats Unis (29).

D'autres thérapeutiques présentent des résultats encourageants mais nécessitent des études complémentaires avant de pouvoir être recommandées en pratique clinique.

C'est le cas de la Mémantine qui est utilisée dans le traitement de la Maladie d'Alzheimer. Cette molécule permet dans le cadre du traitement des psychoses résistantes d'améliorer significativement les symptômes cognitifs et négatifs (30). Ce traitement est donc particulièrement intéressant chez le sujet âgé qui peut souffrir de troubles cognitifs en lien ou non avec sa psychose.

La N-acétylcystéine est un acide aminé non essentiel qui est notamment étudié dans le traitement des psychoses non résistantes (10,31). C'est du fait de son action sur le système glutamatergique qu'il a été étudié dans les troubles psychotiques résistants. Une diminution significative des symptômes négatifs résistants est retrouvée dans la plupart des études (32,33).

La Minocycline est un traitement antibiotique qui a déjà été étudié dans le traitement des psychoses non résistantes (34,35). Les effets significatifs retrouvés concernent l'amélioration des symptômes cognitifs résistants ainsi qu'une amélioration de l'anxiété et de la dépression

(36). Les effets de la Minocycline ont été imputés à son action sur le taux plasmatique de Clozapine. Mais cette hypothèse n'a pas été validée après analyse dans l'étude menée par Wehring et al. (37).

Les traitements modulant les œstrogènes ont également montrés des effets significatifs dans le traitement des troubles psychotiques résistants. Ces traitements sont l'œstradiol et le Raloxifène dont nous avons vu dans la première partie qu'il était étudié dans le traitement des psychoses non résistantes. Les différentes études mettent en avant un effet significatif de ces traitements sur les symptômes positifs résistants (38,39).

3.2 Limites de la littérature

Il existe un certain nombre de limites dans la littérature qui ne permettent pas, à ce jour, de démontrer l'efficacité de la majorité des traitements présentés dans cette revue. La plupart des études ont été menées sur un nombre limité de patients et certaines sur une catégorie particulière de la population. Cela limite la puissance statistique et ne permet pas d'extrapoler les résultats à tous les patients atteints de troubles psychotiques résistants.

Par ailleurs, certaines études incluent des patients qui n'ont jamais bénéficié du traitement de référence, à savoir la Clozapine, avant qu'une autre modalité thérapeutique ne soit proposée. Les études actuelles utilisent différentes échelles de mesures des symptômes (PANSS, BPRS, CGI-S, ...) ce qui ne permet pas une évaluation standardisée de l'efficacité des traitements. Il est donc impossible de comparer l'efficacité des différents traitements entre eux. La durée des différentes études est également très hétérogène, de quelques semaines à plus d'une année. Il est donc impossible de savoir si certains traitements auraient pu donner des effets significatifs si la durée de l'étude avait été plus longue.

Il est important que les différentes études menées sur ce sujet soient évaluées de la même façon afin de rendre les résultats comparables même si les traitements utilisés sont différents. La durée des études pourrait également être standardisée afin d'éviter que des écarts de plusieurs mois existent entre elles. Il est également important de faire la différence

entre les patients résistants aux traitements et ceux résistants à la Clozapine car ces 2 populations ne sont pas comparables.

3.3 Hypothèses et perspectives

3.3.1 Voies de neurotransmission

Les études analysées dans cette revue proposent de nombreuses hypothèses afin d'expliquer les mécanismes de la résistance aux traitements ainsi que le fonctionnement des différentes thérapeutiques sur les symptômes résistants.

L'hypothèse principale retrouvée dans la majorité des études est celle qui considère que le traitement des psychoses résistantes passe par une action sur plusieurs voies de neurotransmission et pas seulement la voie dopaminergique. Les voies de neurotransmission qui sont principalement modulées dans les études sont :

- la voie glutamatergique via : la Lamotrigine (40), la Mémantine (30), la Minocycline (36), la N-acetylcystéine (41) et les traitements hormonaux sexuels (38,39).
- la voie sérotoninergique via : la Blonansérine (42), la Lurasidone et la Vortioxetine (43), les traitements hormonaux sexuels et le Yokukansan (44).

Par ailleurs la modulation de la voie dopaminergique est assurée par les antipsychotiques associés bien que certaines thérapeutiques étudiées aient une action directe sur la dopamine, comme la Blonansérine qui est un traitement antipsychotique ayant une action anti-dopaminergique sur les récepteurs DRD2.

Au vu des résultats de ces études on ne peut pas considérer qu'une voie de neurotransmission soit plus impliquée qu'une autre dans les troubles psychotiques résistants. Il semble que la meilleure façon de traiter efficacement les symptômes psychotiques résistants soit d'avoir un impact sur plusieurs voies de neurotransmission. Certains traitements peuvent cependant avoir une action sur certains types de symptômes

plutôt que d'autres. Cela voudrait dire que certains types de symptômes seraient imputables à des anomalies au niveau de certaines voies de neurotransmission.

3.3.2 Autres Hypothèses

Il ne faut cependant pas oublier que ces neurotransmetteurs ne sont pas indépendants et qu'ils ont une action les uns sur les autres. La modulation des voies de neurotransmission constitue un champ d'étude complexe dont tous les détails ne sont pas encore connus. Il est important de poursuivre les recherches sur ce sujet afin de pouvoir définir des algorithmes de prise en charge des troubles psychotiques résistants adaptés aux symptômes présentés par les patients.

3.3.2.1 *Hypersensibilité à la dopamine*

D'autres hypothèses sont également proposées à travers certaines études. Nous avons vu en introduction que l'hypersensibilité à la dopamine pouvait être un facteur de développement de troubles psychotiques résistants. L'étude de Tachibana et al. (42) met en avant que 50 à 70% des troubles psychotiques résistants sont associés à une hypersensibilité à la dopamine. Ils proposent un traitement par Blonansérine associé à d'autres antipsychotiques afin de diminuer les symptômes psychotiques résistants. Cette molécule a une affinité très forte pour les récepteurs dopaminergiques D2 ce qui doit permettre d'obtenir une stimulation continue de la majeure partie des récepteurs et ainsi diminuer les symptômes liés à une hypersensibilité à la dopamine. Les résultats de cette étude sont encourageants avec une diminution d'une partie des symptômes après 3 mois de traitement. L'hypersensibilité à la dopamine est donc importante à prendre en compte et il est intéressant de la rechercher chez les patients présentant une résistance aux traitements et ayant été traité par des antipsychotiques ayant une affinité dopaminergique forte.

3.3.2.2 *Taux plasmatique d'antipsychotiques*

Une autre hypothèse a été mise en avant dans le cadre d'un traitement adjuvant par Minocycline. En effet, un des effets présumé de cette molécule est l'augmentation du taux plasmatique de Clozapine qui aurait pu expliquer son impact sur les symptômes résistants. Bien que cette hypothèse ne soit pas validée dans le cadre de la Minocycline, la question du taux plasmatique d'antipsychotique chez les patients se pose.

McCutcheon et al. (45,46) se sont intéressés au dosage du taux plasmatique d'antipsychotiques chez les patients présentant un trouble psychotique résistant aux traitements. Ils retrouvent entre 25 et 35% de patients présentant un taux plasmatique sub-thérapeutique. Ils remarquent que les patients d'ethnie noire ont plus de chance d'avoir un taux sub-thérapeutique. Ce taux plasmatique insuffisant augmente de 80% le taux d'hospitalisation. Le fait que les patients aient un taux sub-thérapeutique d'antipsychotique peut être dû à plusieurs facteurs. Cela peut s'expliquer par un métabolisme rapide ou une induction enzymatique secondaire à la prise de certains traitements ou de tabac. Un autre facteur important qui n'a pas pu être évalué dans ces études est la bonne observance des patients. Il est donc important de se poser la question d'un taux plasmatique efficace d'antipsychotique avant de poser un diagnostic de troubles psychotiques résistants aux traitements.

3.3.2.3 *Etude de cas*

- 1^{er} cas : rôle de l'immunité

Une étude de Miyaoka et al.(47) propose également une hypothèse qui pourrait expliquer les troubles psychotiques résistants. Il s'agit d'un cas clinique d'un patient de 24 ans présentant une schizophrénie résistante aux traitements avec prédominance de symptômes positifs (hallucinations et délire). Ce patient a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse suite à la découverte d'une leucémie myéloïde aiguë. Après cette greffe il passa 34 jours en chambre stérile sans traitements antipsychotiques. Pendant cette période il fut traité par

Cyclosporine A et Méthotrexate puis la Cyclosporine A fut remplacé par du Tacrolimus afin d'éviter un rejet de greffe.

Après cette période, les symptômes psychotiques présentés par le patient ont disparus avec une diminution significative de la PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) (de 90 à 30) et une augmentation de la GAF (Global Assessment of Functioning Scale). 8 ans après l'intervention le patient n'a pas représenté de symptômes psychiatriques et n'a pas de traitement antipsychotique. Il a un fonctionnement social normal et une bonne insertion professionnelle.

L'hypothèse faite à partir de ce cas clinique est celle de l'impact de l'immunité sur les troubles psychotiques résistants. Des études ont déjà montré l'influence de la neuroinflammation et du système immunitaire dans la physiopathologie de la schizophrénie (48). Un autre cas clinique retrouve également un impact de la greffe de moelle osseuse sur les symptômes psychotiques (49). Certaines études suggèrent que la microglie cérébrale joue un rôle important dans la physiopathologie de la schizophrénie (50,51). La greffe de moelle osseuse permettrait une normalisation de la microglie, les mécanismes pouvant expliquer cet effet sont encore inconnus.

Ce cas clinique ne permet pas de déterminer si l'effet thérapeutique est lié à la greffe de moelle osseuse, aux traitements immunosuppresseurs mis en place ou à l'association des deux. Cependant, ces preuves permettent d'envisager un rôle de l'immunité dans les psychoses. Il paraît important de poursuivre les investigations sur ce sujet afin de trouver de nouveaux traitements des symptômes psychotiques.

- 2^{ème} cas : rôle des hormones thyroïdiennes

Enfin, un cas clinique de Seddigh et al. (52) pose la question de l'impact des hormones thyroïdiennes sur les troubles psychotiques résistants. En effet, plusieurs études montrent l'impact des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral, sur l'inflammation cérébrale et sur les voies de neurotransmission (53). Ces hormones peuvent d'ailleurs avoir

elles-mêmes un rôle de neurotransmetteur. Par ailleurs, sur le plan clinique les symptômes de l'hypothyroïdie sont superposables aux symptômes négatifs de la schizophrénie.

Cette étude rapporte le cas d'une patiente de 25 ans souffrant d'une schizophrénie résistante. Son état s'est amélioré sous Clozapine à 600 mg/j mais des symptômes positifs et un important repli social ont persisté. La patiente a ensuite reçue en plus de la Clozapine de la Lévothyroxine à 0.1 mg/j donnée par sa mère sans que les soignants soient au courant. Après 2 semaines sous traitement, les symptômes positifs avaient complètement disparus et les relations sociales s'étaient grandement améliorées. La patiente n'ayant jamais eu d'anomalies thyroïdiennes sur ses bilans biologiques la Lévothyroxine a été arrêtée, 3 semaines plus tard les symptômes positifs réapparaissaient. La patiente a ensuite été traitée par électroconvulsivothérapie en plus des traitements médicamenteux par Clozapine et Lévothyroxine. Cela a permis la régression des symptômes en 2 semaines et le maintien d'un état clinique stable pendant au moins 1 an. Les bilans thyroïdiens réalisés avant mise en place du traitement substitutif, à 6 mois puis à 1 an étaient toujours dans les limites de la normale.

Plusieurs hypothèses existent concernant les liens entre thyroïde et schizophrénie. D'une part l'hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie affecte l'hypophyse, ce qui entraîne une réduction de la TSH et donc une diminution des hormones thyroïdiennes (54). D'autre part, une altération de l'état de la thyroïde peut modifier la sensibilité des récepteurs à la dopamine et donc leur réponse aux antipsychotiques (55). Il a également été montré que certains antipsychotiques comme la Clozapine ou l'Olanzapine peuvent moduler les hormones thyroïdiennes et entraîner des hypothyroïdies pouvant nécessiter un traitement (56). L'hypothèse retenue par Seddigh et al. concernant ce cas clinique est que malgré les bilans biologiques, la patiente présentait une fonction thyroïdienne altérée ce qui a entraîné une mauvaise réponse à la Clozapine. Au vu des données rapportées dans cette étude, il semble important de continuer l'exploration des liens entre la résistance aux traitements antipsychotiques et les hormones thyroïdiennes. Il existe déjà des traitements hormonaux efficaces qui pourraient permettre de corriger les anomalies thyroïdiennes même infra cliniques ou biologiques. Ce serait un moyen simple de traiter certains patients

atteints de troubles résistants et il paraît pertinent de se poser la question d'une anomalie thyroïdienne devant un trouble psychotique résistant.

3.4 Conclusion

Nous avons vu que les traitements actuellement disponibles et utilisés dans le traitement des troubles psychotiques résistants ne sont pas satisfaisants pour la plupart des patients. En effet, la résistance à la Clozapine est de 50 à 70% ce qui n'en fait pas un traitement suffisamment efficient. Les autres thérapeutiques comme l'électroconvulsivothérapie et la stimulation magnétique transcrânienne sont intéressantes mais posent notamment des problèmes d'accessibilité. Elles nécessitent que plusieurs séances soient réalisées pour avoir une efficacité ainsi que du matériel onéreux qui n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers. De plus ces techniques peuvent comporter des risques particuliers, l'électroconvulsivothérapie notamment qui nécessite une anesthésie générale comportant des risques somatiques.

C'est pourquoi notre revue de la littérature présente plusieurs modalités de soins intéressantes dans le traitement des troubles psychotiques résistants qui pourraient être autant d'alternatives aux traitements actuels. Parmi ces thérapeutiques, seul l'électroconvulsivothérapie et la Lamotrigine sont validées par un nombre suffisant d'études avec un niveau de preuve élevé. Les autres modalités de soin présentées ont montré pour la plupart des effets significatifs sur les symptômes psychotiques résistants. Des études complémentaires sont cependant nécessaires malgré des résultats encourageants car les niveaux de preuve concernant ces thérapeutiques sont insuffisants.

Notre travail présente également les différentes hypothèses expliquant la résistance aux traitements dans la psychose et les effets des traitements sur cette résistance. A travers ces hypothèses, la physiopathologie des psychoses et de la résistance aux traitements se précise. Cela permet d'envisager de nombreux champs d'études afin de trouver de nouvelles façons de traiter les psychoses résistantes ou non.

Parmi ces hypothèses on retrouve : le rôle du système immunitaire dans les psychoses, le rôle des systèmes hormonaux notamment sexuels et thyroïdiens, la modulation des voies de neurotransmissions cérébrales, l'optimisation du taux plasmatique d'antipsychotiques, ...

Cette revue présente de nombreuses perspectives concernant les troubles psychotiques résistants. Au niveau de la recherche, de nombreux axes sont à étudier et de nombreuses molécules nécessitent que des essais cliniques soient menés. Au niveau clinique, de nombreuses thérapies associées aux antipsychotiques ont montré des effets significatifs sur les symptômes résistants et pourraient être proposées dans des cas spécifiques de troubles psychotiques résistants.

Bibliographie

1. American Psychiatric Association. DSM-5 : diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5e édition. Washington D.C.; 2013.
2. Reddy R, Fleet-Michaliszyn S, Condray R, Yao JK, Keshavan MS, Reddy R. Reduction in perseverative errors with adjunctive ethyl-eicosapentaenoic acid in patients with schizophrenia: Preliminary study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. avr 2011;84(3-4):79-83.
3. Zheng W, Cai D-B, Yang X-H, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017;92:139-46.
4. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. nov 2013;39(6):1230-41.
5. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*. janv 2014;40(1):181-91.
6. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, Catts SV, Wells R, Vercammen A, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. juin 2015;20(6):685-94.
7. Khodaie-Ardakani M-R, Khosravi M, Zarinfard R, Nejati S, Mohsenian A, Tabrizi M, et al. A Placebo-Controlled Study of Raloxifene Added to Risperidone in Men with Chronic Schizophrenia. *Acta Med Iran*. 2015;53(6):337-45.
8. Zhu X-M, Zheng W, Li X-H, Cai D-B, Yang X-H, Ungvari GS, et al. Adjunctive raloxifene for postmenopausal women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 5 févr 2018;
9. Kianimehr G, Fatehi F, Hashempoor S, Khodaei-Ardakani M-R, Rezaei F, Nazari A, et al. Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. 10 juill 2014;22:55.
10. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Yang X-H, Qiu Y, Ungvari GS, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2018;137(5):391-400.
11. de Bartolomeis A, Iasevoli F, Marmo F, Buonaguro EF, Avvisati L, Latte G, et al. Nicotine and caffeine modulate haloperidol-induced changes in postsynaptic density transcripts expression: Translational insights in psychosis therapy and treatment resistance. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2018;28(4):538-59.

12. Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res.* 2016;176(2-3):281-90.
13. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* janv 2010;36(1):71-93.
14. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 15 mai 2012;197(1-2):1-6.
15. Peretti C-S, Chopin M-V. La schizophrénie, pathologie de la conscience ? *Rech En Psychanal.* 2009;n° 7(1):25-38.
16. LEVI Agnès. Alternatives thérapeutiques des symptômes positifs de la schizophrénie résistante réfractaire à la clozapine. *Inf Psychiatr.* 2017;5 vol 93:427-32.
17. STAHL Stephen M. *Psychopharmacologie essentielle.* 5ème. Cachan : Lavoisier; 2016.
18. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2000;57(2):165-72.
19. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V, Beck K, Selvaraj S, Rasquinha N, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophr Bull.* mai 2016;42(3):744-52.
20. de Bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Eur J Pharmacol.* 5 mai 2012;682(1-3):1-11.
21. 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.
22. de Bartolomeis A, Prinzi Valli 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.
23. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jaus M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 1991;6(1):25-30.
24. McNabb CB, Tait RJ, McIlwain ME, Anderson VM, Suckling J, Kydd RR, et al. Functional network dysconnectivity as a biomarker of treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;195:160-7.

25. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res.* 15 déc 2014;220(1-2):175-80.
26. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 2017;3:CD006324.
27. Monville M. La clozapine: de la théorie à la pratique [Thèse d'exercice]. [France]: UPEC. Faculté de médecine; 2012.
28. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull.* sept 2012;38(5):1003-11.
29. Association AP. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). American Psychiatric Pub; 2008. 364 p.
30. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med.* 2016;46(9):1909-21.
31. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2008;64(5):361-8.
32. Dean OM, Mancuso SG, Bush AI, Copolov D, Do KQ, Cuénod M, et al. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 déc 2015;230(3):982-3.
33. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani M-R, Hosseini S-M-R, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* déc 2013;36(6):185-92.
34. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* févr 2010;71(2):138-49.
35. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res.* mars 2014;153(1-3):169-76.
36. Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* août 2015;35(4):374-81.

37. Wehring HJ, Elsobky T, McEvoy JP, Vyas G, Richardson CM, McMahon RP, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Patients with Schizophrenia: Analyzing the Effects of Minocycline on Clozapine Plasma Levels. *Psychiatr Q.* 2018;89(1):73-80.
38. Kulkarni J, Gavriliadis E, Gwini SM, Worsley R, Grigg J, Warren A, et al. Effect of Adjunctive Raloxifene Therapy on Severity of Refractory Schizophrenia in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1 sept 2016;73(9):947-54.
39. Kulkarni J, Gavriliadis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* juin 2015;20(6):695-702.
40. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* avr 2009;109(1-3):10-4.
41. Rossell SL, Francis PS, Galletly C, Harris A, Siskind D, Berk M, et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry.* 15 2016;16(1):320.
42. Tachibana M, Niitsu T, Watanabe M, Hashimoto T, Kanahara N, Ishikawa M, et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis. *Asian J Psychiatry.* déc 2016;24:28-32.
43. Lowe P, Krivoy A, Porffy L, Henriksdottir E, Eromona W, Shergill SS. When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity. *Ther Adv Psychopharmacol.* janv 2018;8(1):63-70.
44. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, et al. Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology (Berl).* janv 2015;232(1):155-64.
45. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* janv 2018;137(1):39-46.
46. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MAP, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* août 2015;29(8):892-7.
47. Miyaoka T, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Oh-Nishi A, Azis IA, et al. Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia following Bone Marrow Transplantation: A Case Report. *Front Psychiatry.* 2017;8:174.
48. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* juill 2012;1262:56-66.

49. Sommer IE, van Bekkum DW, Klein H, Yolken R, de Witte L, Talamo G. Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling. *Bone Marrow Transplant.* janv 2015;50(1):153-4.
50. van Kesteren CFMG, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry.* 28 2017;7(3):e1075.
51. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* févr 2016;173(4):666-80.
52. Seddigh R, Azarnik S, Keshavarz-Akhlaghi A-A. Levothyroxine Augmentation in Clozapine Resistant Schizophrenia: A Case Report and Review. *Case Rep Psychiatry.* 2015;2015:678040.
53. Santos NC, Costa P, Ruano D, Macedo A, Soares MJ, Valente J, et al. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. *J Thyroid Res.* 2012;2012:569147.
54. Rao ML, Strebel B, Halaris A, Gross G, Bräunig P, Huber G, et al. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 29 juin 1995;57(1):21-39.
55. Crocker AD, Overstreet DH. Modification of the behavioural effects of haloperidol and of dopamine receptor regulation by altered thyroid status. *Psychopharmacology (Berl).* 1984;82(1-2):102-6.
56. G. S. Shankar and C. Yuan. Effects of 5HT2c blockade of dibenzodiazepines on thyroid levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. 2013;2.

Résumé de la thèse :

Les troubles psychotiques résistants sont des pathologies psychiatriques graves entraînant un handicap important chez les patients et dont la prise en charge est complexe. Une des problématiques majeures actuelles est le manque de thérapeutiques disponibles. En effet, le seul traitement validé est la Clozapine mais 50 à 70% des patients y sont également résistants. Le but de cette revue est de recenser les différentes thérapeutiques issues de la littérature et d'évaluer leur efficacité dans le traitement des troubles psychotiques résistants. Cette revue analyse à la fois des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Les résultats de cette revue mettent en avant que 2 thérapeutiques : l'électroconvulsivothérapie et la Lamotrigine, toutes 2 associées aux antipsychotiques, ont un effet significatif dans le traitement des troubles psychotiques résistants avec un niveau de preuve suffisant. D'autres thérapeutiques présentent des effets significatifs mais leur niveau de preuve est insuffisant. Il existe donc de nouvelles perspectives de soins dans le traitement des psychoses résistantes et d'autres études sont nécessaires avant qu'elles puissent être validées.

Titre en anglais : Treatments for resistant psychotic disorders: alternatives to antipsychotics? A review of the literature.

Thèse : Médecine spécialisée psychiatrie – Année 2019

Mots clefs : Schizophrénie, Psychose, Résistant au traitement.

Intitulé et adresse de l'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex