

# SCHIZOPHRÉNIES RÉSISTANTES

**J- P RODRIGUEZ, MD**

- **SYMPT. POSITIFS**

- DELIRE
- HALLUCINATIONS
- DESORG. DISCOURS
- DESORG. COMPORTEM.

**SYMPTOMES NEGATIFS**

- ALOGIE
- AVOLITION
- ANHEDONIE
- AFFECT EMOUSSE

- **EFFETS SECONDAIRES**

**DYSFONCTIONNEMENT SOCIAL**

- TRAVAIL
- RELATIONS
- SOINS PERSONNELS

**DEFICITS COGNITIFS**

- ATTENTION
- MEMOIRE
- FONCT. EXECUTIVES

**SYMPTOMES AFFECTIFS**

- DYSPHORIE
- IDEATION SUICIDAIRE
- DESESPOIR

# COMPLICATIONS ET COMORBIDITÉ

- **Usage de drogues: 40 – 70 %**
- **Dépression: 40 – 60 %**
- **Suicide: 2 - 16 % (Heila: 2002)**
- **Trouble panique: ↑ risque suicidaire**
- **Hostilité et violence: corrélation entre apparition de schizophrénie et violence**
- **Tabagisme: 80 %**

# EVOLUTION NATURELLE DE SCHIZO.

- **Etude prospective sur 15 ans des premiers épisodes: Wiersma (1998)**

**82 patients**

**2/3 ont eu  $\geq 1$  épisode**

**17% n'ont pas récupéré**

**26,5%: rémission complète**

**50,1%: rémission partielle avec symptômes négatifs**

- **↑ graduelle de durée de chaque épisode subséquent**

# COUTS ANNUELS

- **COUTS DIRECTS: 2,5 MILLIARDS (1996)**
  - **HOPITAUX: 1,2 MILLIARDS**
  - **RESIDENCE: 500 MILLIONS**
  - **MEDECINS: 50 – 100 MILLIONS**
  - **MEDICAMENTS: 25 – 60 MILLIONS**
  - **JUSTICE: 100 MILLIONS**
  - **SUPPORT MONETAIRE: 500 MILLIONS**
- **COUTS INDIRECTS: > 2,5 MILLIARDS**
  - **PERTE PRODUCTIVITE: 2 MILLIARDS**
  - **SUICIDE: 125 MILLIONS**
  - **PERTE FAMILLE: 180 MILLIONS**
  - **SOINS PAR FAMILLE: 150 MILLIONS**

# REHOSPITALISATION: FREQUENCE ET COUTS (P.J. Weiden - 1995)

- **Taux mensuel de rechutes**
  - **Si observance: 3,5%**
  - **Si non observance: 11%**

**Coûts directs des 1ères réhospitalisations dans les 2 ans: 2 milliards US 93**

- **Causes:**
  - 1ère année: **inefficacité: 63%**  
**non observance: 37%**
  - 2ème année: **inverse**

# SCHIZOPHRENIE ET DEPRESSION

# EPIDEMIOLOGIE

- **Etude de A.R. Koreen (1993)**
  - 70 Pts suivis 5 ans (1er Episode)
  - Prévalence varie de 75% à 22% selon les critères choisis ( Hamilton et/ou RDC )
- **Moussaoui (1999): 183 pts**
  - Dépression: 44,3%
  - Idées suicidaires: 2,7%
  - Idées suicidaires: 40% de depression
- **Robbins (ECA study:1991)**
  - 28,5 fois plus élevé dans schizo
- **Mécanismes communs?: Liddle (1993)**

- **AJUSTEMENT POST - HOSP**
  - **SCHIZO. + DEP: CHOMAGE: 68 %**
  - **SCHIZO: CHOMAGE: 33 %**
- **EVOLUTION GLOBALE MOINS BONNE**
- **↓ NIVEAU D'ACTIVITE**
- **↑ IDEATION SUICIDAIRE**
- **EVOLUTION COMPARATIVE (SCHIZO.-AFF - DEP. PSYCHOTIQUE)**
  - **↑ REHOSPITALISATIONS**
  - **↓ AJUSTEMENT GLOBAL**

- **DEPRESSION ET RECHUTES**

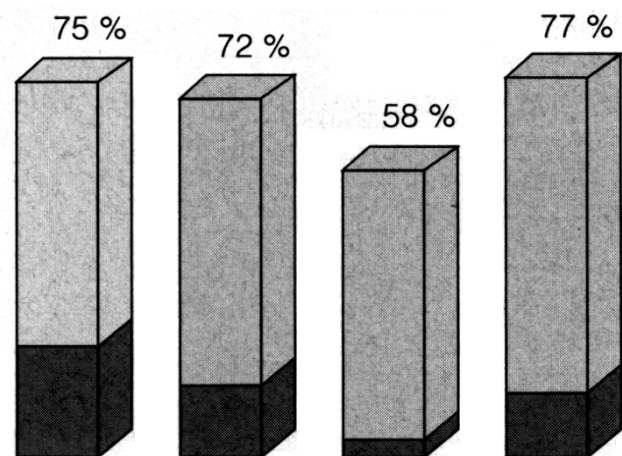
- **Etude de Johnson (1988)**
- **Etude de Tollefson (1999)**
- **Dépression prédicteur de rechute**
  - **Risque x 1,75: surtout dans les 4 sem.**
- **Facteur de moins bon pronostic**

# STABILISATION ET SCHIZOPHRÉNIE

- **Enquête de Chabannes (1998) en France**
- **But: documenter la notion de stabilisation auprès des psychiatres**
- **Etude des variables cliniques, thérapeutiques, sociodémographiques, critères de stabilisation.**
- **2464 pts**
- **875 psychiatres**
- **Pts non stabilisés: 35 %**
- **Pts stabilisés: 65 %**

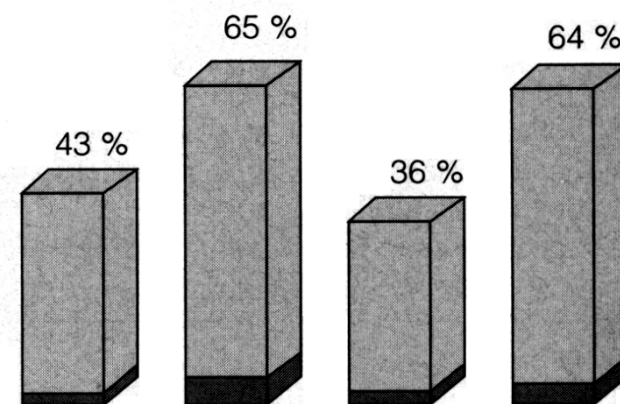
# STABILISATION ET SYMPTOMATOLOGIE

Patients considérés  
comme non stabilisés



Symptomatologie	Positive	Négative	Dépressive associée	Anxieuse associée
■ Importante	21,2 %	13,4 %	1,6 %	11,6 %
□ Modérée	54,2 %	58,4 %	53,2 %	65,3 %

Patients considérés  
comme stabilisés



Symptomatologie	Positive	Négative	Dépressive associée	Anxieuse associée
■ Importante	2,4 %	5,2 %	0,4 %	3 %
□ Modérée	40,3 %	60,1 %	35,5 %	61,2 %

- **LE MALADE DIT STABILISE PRESENTE MALGRE TOUT UNE SYMPTOMATOLOGIE PSYCHOTIQUE (DIMINUEE)**
- **CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES**
  - **TRAITEMENT NON OPTIMAL**

# DEFINITIONS

- **Fluctuation de la définition en fonction de l'efficacité des traitements disponibles**
- **Peu de consensus sur définition d'une réponse inadéquate: variation de l'absence totale de réponse à présence de légers symptômes résiduels**
- **Proportion de patients résistants difficile à évaluer avec exactitude: variation importante des résultats**
- **Reposait, et repose encore sur la persistance des symptômes positifs (hallucinations - délires – désorganisation)**
- **Critères actuels différents de ceux avant 1988**

## DEFINITION RECENTE

- **Persistance de symptômes psychotiques avec détérioration fonctionnelle substantielle et /ou comportements déviants en dépit de traitements pharmacologiques et psychosociaux qui ont été prodigués continuellement pour une période de temps adéquate.**
- **Notions assez large...**
- **Pas de réponse satisfaisante à un essai adéquat de 2 antipsychotiques (typique et atypique)**
  - **Working group for the CPA and the Canadian alliance for Research on schizophrenia (1998)**

# CRITERES DE KANE: MCT (1988)

- **SYMPT. POSITIFS PERSISTANTS**
  - **SCORE  $\geq 4$  POUR 2 DES 4 SYMPT. POSITIFS DU BPRS (1-7): HALLUCINATIONS, MEFIANCE, DESORGANISATION CONCEPT., PENSEE**
- **BPRS  $\geq 45$  (MODEREMENT SEVERE)**  
**CGI  $\geq 4$  (MODERE)**
- **PERSISTANCE DE LA MALADIE AVEC ATTEINTE SOCIALE ET OCCUPATIONNELLE DEPUIS AU MOINS 5 ANS**

- **ESSAIS PHARMACOLOGIQUES**
  - **3 ANTIPSYCHOTIQUES**
  - **2 CLASSES DIFFERENTES**
  - **≥ 1000 MG DE CPZ PENDANT 6 SEM.**
  - **AMELIORATION DU BPRS D'AU MOINS 20%**
- **DONC CRITERES REQUIERENT**
  - **PERSISTANCE DE LA MALADIE**
  - **CONTINUTE DES SYMPTOMES POSITFS MALGRE UN TRAITEMENT ADEQUAT**
- **CRITERES OPERATIONNELS: PEUT SERVIR DE POINT DE COMPARAISON ENTRE DIFFERENTES ETUDES**

- **MODIFICATION DU 4 EME CRITERE DE KANE**
  - **ADMIS PAR LA FDA**
  - **2 ESSAIS MEDICAMENTEUX SUFFISANTS (KINON: 93)**
  - **DUREE: 4 - 6 SEM.: SI AUCUNE REPONSE**  
**6 - 8 SEM.: SI REPONSE PARTIELLE**
  - **CPZ: 400 - 600 MG (SUFFISANT POUR BLOQUER 80-90 % DES D2: FARDE): DIXON: 1995 - BARNES: 1996)**
  - **EVOLUTION DE 1 A 2 ANS**
- **EFFICACITE D'UN 2 EME ANTIPSYCHOTIQUE TYPIQUE**
  - **KINON (1993): < 9 %**

# CRITIQUE

- **Critères limitatifs**
- **Clinique**
  - **Ne tient pas compte des autres symptômes de schizo.  
Et de la dimension sociale**
- **Durée**
  - **Durée de 5 ans trop longue cliniquement: risque de  
détérioration plus grave**

# **NIVEAUX DE REPONSE ( BRENNER - DENKER: 1988)**

- **REGROUPEMENT INTERNATIONAL EN 1980 POUR ÉVALUER CE PROBLÈME**

- **3 OBJECTIFS**

**1- CLARIFIER LE CONCEPT DE RÉSISTANCE**

**2- SUGGÉRER DES CRITÈRES POUR DÉFINIR OU ÉVALUER LE DEGRÉ DE RÉSISTANCE**

**3- EXPLORER LE RÔLE DES TRAITEMENTS PSYCHOSOCIAUX ET MÉDICAMENTEUX AFIN D'ACCROÎTRE LA RÉPONSE AUX TRAITEMENTS**

# 7 NIVEAUX

- **NIVEAU 1: RÉMISSION CLINIQUE**
  - **RÉPONSE RAPIDE ( $\leq 6$  SEM.) ET SUBSTANTIELLE**
- **NIVEAU 2: RÉMISSION PARTIELLE**
  - **RÉPONSE RAPIDE**
  - **SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES RÉSIDUELS LÉGERS**
  - **FONCTIONNEMENT AVEC SUPERVISION OCCASIONNEL DANS UN DOMAINE D'ACTIVITÉ**
- **NIVEAU 3: RÉSISTANCE LÉGÈRE**
  - **RÉPONSE LENTE ET INCOMPLÈTE**

- **NIVEAU 4: RÉSISTANCE MODÉRÉE**
  - PERSISTANCE SYMPTOMATIQUE ÉVIDENTE
  - CGI: =4 (MODÉRÉ)
  - B.P.R.S: 2 ITEMS = 4
  - B.P.R.S  $\geq$  45 (18 ITEMS) OU  $\geq$  60 (24 ITEMS)
  - SUPERVISION FRÉQUENTE DANS 4 SECTEURS OU PLUS
  
- **NIVEAU 5: RÉSISTANCE SÉVÈRE**
  - PERSISTANCE SYMPTOMATIQUE SUR 2 ANS
  - SUPERVISION FRÉQUENTE DANS 6 SECTEURS OU PLUS
  - CGI: = 5 (MARQUÉ)
  - B.P.R.S: 1 ITEM = 5 OU AU MOINS 3 = 4
  - B.P.R.S:  $\geq$  50 OU 67

- **NIVEAU 6: RÉFRACTAIRE**
  - **PEU OU PAS DE RÉDUCTION SYMPTOMATIQUE**
- **NIVEAU 7: SÉVÈREMENT RÉFRACTAIRE**
  - **PAS DE RÉDUCTION SYMPTOMATIQUE**
  - **SYMPTÔMES POSITIFS ET NÉGATIFS SÉVÈRES**
  - **COMPORTEMENTS PERTURBANTS, DANGEREUX**
  - **SUPERVISION CONSTANTE**
    - **CGI: = 7**
    - **B.P.R.S:  $\geq 1$  ITEM = 7**
    - **B.P.R.S:  $\geq$  NIVEAU 5: 50 OU 67**

# IMPLICATIONS CLINIQUES

- **UTILE POUR EVALUER NECESSITE DE TRAITEMENTS**
- **NIVEAUX 1 - 2: RÉMISSION: RÉHABILITATION NON NÉCESSAIRE**
- **3 - 4: RÉMISSION SUB- OPTIMALE: RÉPONSE À UN PROGRAMME DE RÉHABILITATION**
- **5: RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS: NÉCESSITÉ D'UNE STRATÉGIE INDIVIDUELLE CONTINUE - NRL ATYPIQUE POTENTIALISATION DES NRL**
- **6 – 7: RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS: HOSPITALISATION À LONG TERME ESSAIS EMPIRIQUES DE DIVERS MÉDICAMENTS OU TRAITEMENTS PSYCHOSOCIAUX**

# PREVALENCE

- **NON REPONDEURS**

- 10%: **ABSENCE DE REPONSE**
- 20 - 30%: **REPONSE INADEQUATE**

- **ETUDES: FONCTION DES CRITERES CHOISIS**

**JUAREZ-REYES (1995): 43%**

- 2 ESSAIS DE 4 SEM.

- CPZ: 600 MG

SI CRITERES DE KANE: 30%

**ESSOCK (1996): 48%**

- 2 ESSAIS DE 6 SEM.

- CPZ: 1000 MG

- 24 MOIS D'HOSPITALISATION EN 5 ANS

- **HEGARTY (1994): METAANALYSE**
  - **51800 PTS (1985-1991)**
  - **BONNE EVOLUTION: 40%**
- **HELGASON (1990)**
  - **107 PTS**
  - **BONNE EVOLUTION: 31 %**
- **APA: 1997**
  - **30 – 60% NE RÉPONDENT PAS AUX TRAITEMENTS OFFERTS**

# CHRONICITE VS RESISTANCE

- **COMMUNEMENT RESISTANCE = CHRONICITE OU REHOSPITALISATION FREQUENTES ( WOLKOWITZ)**
- **HOSPITALISATION CHRONIQUE PEUT SURVENIR EN DEPIT D' UN NIVEAU SYMPTOMATIQUE BAS (MC GLASHAN: 1986)**
- **CHRONICITE SEULE NE PEUT PREDIRE LA REPONSE A UN ESSAI AUX ANTIPSYCHOTIQUES (BRENNER: 1990)**
- **RAISONS**
  - **TRAITEMENTS PSYCHOSOCIAUX INADEQUATS**
  - **MAUVAISE OBSERVANCE**
  - **HISTOIRE ANTERIEURE DE VIOLENCE**
  - **SEP: NIDS SIMULE RESISTANCE (KINON: 1993)**

- **EXEMPLE: ETUDE NORD - AMERICAINE SUR  
RISPERIDONE ET HADOL**

- **RSP > HDL CHEZ PATIENTS HOSPITALISES  
PENDANT PLUS DE 6 MOIS**

- **PATIENTS RESISTANTS?**

- **MARDER (1994): OUI**

- **SHORE (1995): NON**

# RESISTANCE ET PREMIER EPISODE

# RESISTANCE ET 1ER EPISODE

- **ETUDE PROSPECTIVE DE LIEBERMAN (1992): 5 ANS**
- **REMISSION COMPLETE: 74%**
- **REMISSION PARTIELLE: 12%**
- **RESISTANCE: 14% (PRIMAIRE)**

# DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE

# TYPES DE RESISTANCE (MELTZER: 1998)

- **2 TYPES SELON MELTZER (1998)**
  - **1- PRIMAIRE (10 – 20 %): EVOLUTION PLUS MORBIDE**
  - **2- SECONDAIRE OU RETARDE**
- **MEME PROBLEMATIQUE OU DIFFERENTE PATHOPHYSIOLOGIE?**
  - **PRIMAIRE: GENETIQUE?**
  - **SECONDAIRE: NEURODEGENERATIF?**
- **ETUDE DE 223 PTS NON REPONDEURS**
  - **GENRE:**

<b>1- H/F:</b>	<b>60/40</b>
<b>2- H/F:</b>	<b>52/48</b>

## TEMPS DE REMISSION (LIEBERMAN: 1993)

- **2 épisodes successifs**
  - Premier épisode: 59 jrs
  - Deuxième épisode: 83 jrs
  
- **3 épisodes successifs**
  - Premier épisodes: 28 jrs
  - Deuxieme épisode: 49 jrs
  - Troisieme épisode: 168 jrs
  
- **Donc, tendance à la progression**
- **Diminution de la réponse aux traitements**



# FACTEURS DE RESISTANCE

- **1- PHARMACOLOGIQUES (LES PLUS FRÉQUENTS)**
  - **PRISE MÉDICAMENTEUSE ALÉATOIRE**
  - **TOLÉRANCE MÉTABOLIQUE**
  - **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**
    - **INDUCTEURS ENZYMATIQUES: CIGARETTES - CARBAMAZEPINE**
  - **DIMINUTION DE L'ABSORPTION INTESTINALE**
  - **↑ ÉLIMINATION**
  - **ESSAI THÉRAPEUTIQUE INADÉQUAT**
  - **NIVEAU PLASMATIQUE**

- **2- COMORBIDITÉ**

- **ABUS DE SUBSTANCE: MODIFICATION DE LA SENSIBILITÉ DES NEURORÉCEPTEURS**

- **TOC: ↓ DE RÉPONSE**

- **MALADIE AFFECTIVE: MOINS BON PRONOSTIC**

- **3- INTOLÉRANCE AUX MÉDICAMENTS**

- **4- DIAGNOSTIC INCORRECT**

- ETUDE DE G. SMITH (1992)**

- **50 PTS RÉSISTANTS**

- **MODIFICATION DU DIAGNOSTIC DANS 46 %**

- **DONC MODIFICATION DU TRAITEMENT**

- **ETUDE DE HONER (1994): 25%**

- **5- FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE POSSIBLE: DOSES TROP ÉLEVÉES**
    - **FARONE (1989): ↓ DOSAGE OU CESSATION DE MÉDICATION**
      - **PAS DE DIFFÉRENCE OU AMÉLIORATION CHEZ 50% DES RÉSISTANTS**
  
  - **6- NEUROLEPTIC INDUCED DEFICIT SYNDROME (NIDS):**
    - **M. LADER ET AL. 1992**
      - **SYNDROME DYSCOGNITIF**
      - **DYSPHORIE AUX ANTIPSYCHOTIQUES**
      - **DEPRESSION AKINETIQUE**
      - **AKATHISIE SUBJECTIVE**
- |   |                    |
|---|--------------------|
| } | <b>COGNITIF</b>    |
|   | <b>SOCIAL</b>      |
|   | <b>RELATIONNEL</b> |
| } |                    |
- 
- **7- NON OBSERVANCE**
  - **8- STRESSEURS**

# PREDICTEURS CLINIQUES

- **PEU FIABLES**

**NON: HOLLISTER: 1974 - GOLDBERG: 1972 - KAY:1989**

**OUI: CASEY: 1960 - KLEIN: 1967**

**- CONFUSION - AUTISME - HEBEPHRENIE -  
ISOLATION SOCIALE - AUGMENTATION OU  
DIMINUTION DE L'ACTIVITE**

**PARANOIA: RESULTATS CONTRADICTOIRES**

# PREDICTEURS (LIEBERMAN: 1998)

- **DUREE DE PSYCHOSE NON TRAITEE**
  - **↑ TAUX ET RAPIDITE DE REMISSION SI COURTE DUREE DES SYMPTOMES**
- **PRESENCE DE DYSKINESIE TARDIVE**
  - **RESISTANTS: ↑ TAUX DE DT**
- **SYMPTOMES DEFICITAIRES ASSOCIES A DT**
- **CONCLUSIONS**
  - **SI PSYCHOSE ACTIVE PERSISTANTE: ↓ DE CAPACITE DE REPONSE AUX TRAITEMENTS**
    - **MECANISMES NEURODEGENERATIFS ET/OU NEUROTOXIQUES?**
  - **APPARITION DE DT: SIGNAL DE PASSER AUX ATYPIQUES (SURTOUT CLOZAPINE)**
  - **SI SYMPTOMES NEGATIFS: ATYPIQUES LE PLUS RAPIDEMENT POSSIBLE**

- **SYMPTOMES POSITIFS ET NEGATIFS**
  - **PAS DE RESULTATS CONSTANTS ASSOCIANT INTENSITE ET NOMBRE DES SYMPTOMES A LA REPONSE AUX TRAITEMENTS**
  - **↑ DES SYMPTOMES NEGATIFS = ↓ DE REPONSE**  
**KOLAKOWSKA: 1980 ET 1985**
  - **BONNE REPONSE MEME SI SYMPTOMES NEGATIFS: GOLDBERG: 1985**
  - **LES SCHIZOPHRENES LES PLUS ATTEINTS AVAIENT DES SYMPTOMES POSITIFS SEVERES ET DES SYMPTOMES NEGATIFS SEVERES**  
**» KEEFE: 1987**

# CARACTERISTIQUES

# AGE DU DEBUT ET GENRE (MELTZER 97)

- **322 PTS**

	<b>RESISTANTS (AGE)</b>	<b>REPONDEURS</b>
<b>HOMMES</b>	<b>19,4</b>	<b>21,2</b>
<b>FEMMES</b>	<b>20,1</b>	<b>24,2</b>

- **CONCLUSIONS:**

- **PTS RESISTANTS ONT DEBUT DE SCHIZO. PLUS JEUNE**
- **PAS DE DIFFERENCE D'AGE POUR RESISTANTS**
- **SCHIZO. A DEBUT TARDIF CHEZ FEMME REPENDENT MIEUX**

# NEUROBIOLOGIE

# RECEPTEURS DA

- **OCCUPATION D2 DANS STRIATUM: PAS DE DIFFERENCE ENTRE REPONDEURS ET NON REPONDEURS**
  - **ACTIVITE DA EXCESSIVE NON RESPONSABLE DES SYMPTOMES POSITIFS?**
  - **DEFAUT DANS PROCESSUS BIOLOGIQUE CELLULAIRE ULTERIEUR?**
- **REPONDEURS: TURN-OVER DE DA, AU NIVEAU DU STRIATUM, PLUS ELEVE (LIEBERMAN: 1999)**

# TRAITEMENTS

# OBJECTIFS

- **Maîtriser, voire supprimer les symptômes positifs**
- **Réduire au minimum les symptômes négatifs**
- **Réduire au minimum les symptômes de comorbidité**
  
- **Atténuer le plus possible les effets secondaires**
- **Favoriser l'observance thérapeutique**
  
- **Prévenir les rechutes**
- **Permettre la réinsertion sociale**
- **Améliorer la qualité de vie**

# MANAGEMENT

- APPROCHE SYSTEMATIQUE
- OPTIMISATION DU TRAITEMENT EXISTANT
- REEVALUATION DIAGNOSTIQUE SELON LES 4 AXES
  - EVALUATION DE LA COMORBIDITE
    - ABUS DE SUBSTANCES
    - TR. NEUROLOGIQUES
    - DEPRESSION PSYCHOTIQUE
    - DISSOCIATION / HYSTEROÏDE / PTSD
    - TOC
- DES LE 1ER EPISODE, DETERMINER EN MOINS DE 6 MOIS LES PATIENTS RESISTANTS

- **ECHELLES D' EVALUATION**
- **CGI: 1 A 7**
- **GAF**
- **PANSS: > 60: TRES MALADE**
- **BPRS (1 – 7): > 45: TRES MALADE**

- **EVALUATION ET AJUSTEMENT PHARMACOLOGIQUE**
  - **EVALUER OBSERVANCE: 30 % EN CLIN. EXTERNE**
  - **TOLERANCE – EFFETS SECONDAIRES**
  - **DOSE THERAPEUTIQUE OPTIMALE**
  - **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**
    - **MEDICAMENTS INDUCTEURS ENZYMES HEPATIQUES (TEGRETOL)**
  - **TOXICITÉ MEDICAMENTEUSE / DELIRIUM (PSYCHOSE STEROÏDIENNE – DELIRIUM ANTICHOL.)**

- **DUREE DU TRAITEMENT**
  - 4 - 6 SEM. SI AUCUNE REPONSE**
  - 6 - 8 SEM. SI REPONSE PARTIELLE**
- **TAUX PLASMATIQUES**
- **ESSAI LIMITÉ DE DOSE ELEVÉE, SURTOUT SI PAS OU PEU DE SEP**
  - **OLANZAPINE A > 25 MG ET CLOZARIL A 900 MG**
- **REDUCTION DE DOSE, SURTOUT SI SEP, SI DOSES ELEVEES OU POLYPHARMACOLOGIE**
- **STRESSEURS PSYCHOSOCIAUX**

# STRATEGIE DE TRAITEMENT (Frances)

- **1- Optimiser le traitement antipsychotique**
- **2 - Si non réponse, un atypique au choix: 6 à 8 sem.**
  - **Risperidone: 2 – 6 mg**
  - **Olanzapine: 15 – 25 mg**
  - **Quiapine: 300 – 500 mg**
- **3 - Si non réponse, passer à la Clozapine**
  - **200 – 400 mg: 2 – 4 sem.**
  - **Si non réponse: 500 – 600 mg: 4 – 6 sem.**
  - **Si non réponse: 700 – 900 mg: 4 – 6 sem.**

- **4 - Si non réponse à Clozapine: cesser**
  - **Reprendre le médicament qui s'est avéré le plus efficace**
  - **Considérer l'ajout d' autre médicament**
    - **Lithium**
    - **Stabilisant**
    - **Benzos**
    - **Antidépresseur**
    - **Typique à haute dose**
    - **Famotidine**
- **5 - Si non réponse, considérer ECT: avec ou sans Clozapine ( ? )**

**– CHANGEMENT EN PHASE CHRONIQUE  
CHANGEMENT ELECTIF**

**• ESSAI DE 3 MOIS**

**– PROCEDER COMME DANS PHASE AIGUE**

**» REDUIRE TYPIQUE EN 3 - 4 SEM.**

**» A 6 SEM.: REEVALUATION**

**» SI AMELIORATION PARTIELLE:  
PROLONGER A 6 MOIS**

**» SI PAS D'AMELIORATION A 6 MOIS:  
CHANGER**

# STRATEGIES (SUITE)

- **SUBSTITUTIONS**

- **INDICATIONS: REPOSE INADEQUATE**

## NEUROLEPTIQUES

TYP. → TYP.

TYP. → ATYP.

ATYP. → ATYP.

NRL → CZP

## REPOSE

5 – 9 %

30%

?

30 - 80%

# STRATEGIES (SUITE)

- **RISQUES**

- **RECHUTES**

- **CZP → NRL: A PROSCRIRE, SAUF EXCEPTION**

- **REBOND CHOLINERGIQUE**

- **PSYCHOSE DE SUPERSENSIBILITE, PLUS SEVERE, ET PLUS RESISTANTE**

- **RECHUTES: 30 - 70%**

- **SI SUBSTITUTION NECESSAIRE**

- **LE PLUS PROGRESSIVEMENT POSSIBLE (1-3 MOIS)**

- **EFFETS SECONDAIRES**

# STRATEGIES (SUITE)

- ASSOCIATIONS

- INDICATIONS

- NON REPONSE

TYP. + TYP.

TYP. + ATYP.

ATYP. + ATYP.

- PAS D'ETUDES VALIDES

CZP + TYP.

CZP + ATYP.

- QUELQUES ETUDES OUVERTES

- REPONSES INTERESSANTES

- PAS DE SUPERIORITE D'UN TYPE SUR L'AUTRE

## ECT

- **SMALL (1985) - FRIEDEL (1986): NON CONTROLEES**
  - **SURTOUT SI MALADIE DE COURTE DUREE**
  - **PERTE D'EFFICACITE APRES 12 SEM.**
  - **REPONSE: 55% (MILSTEIN: 1990)**
- **RESERPINE**

# STRATEGIES SELON SYMPTOMES ET RECEPTEURS

# SYMPTOMES POSITIFS

- **DOPAMINERGIQUE**

- **RESERPINE:** **VIDANGE PRESYNAPTICQUE DA-NA - 5HT**  
**RESULTATS CONTRADICTOIRES**  
**MEILLEUR EN ASSOCIATION**  
**AVEC NEUROLEPTIQUE**  
**DOSE: → 12 MG**
- **BROMOCRIPTINE: DOSAGE BAS: < 5 MG (WOLF:1992)**  
**AGONISTE PRESYNAPTICQUE**  
**SUR SYMPT. POS. ET NEG.**  
**EN ASSOCIATION**  
  
**DOSAGE ELEVE**  
**AGONISTE POST SYNAPTICQUE**  
**RISQUE D'EXACERBATION**
- **ROXINDOLE: AGONISTE PARTIEL DE D2**

- **NORADRENERGIQUE**

- **BETA BLOQUEURS**

- **PROPRIETES ANTI 5 HT - AG. GABA - ↑ NIVEAU PLASMATIQUE DES NEUROLEPT.**
    - **DOSE: 120 - 640 MG (PROPANOLOL)**

- **CLONIDINE**

- **AGONISTE A2 ADREN.: PRESYNAPTIQUE**
    - **↓ TRANSMISSION DE NA**
    - **DOSES: 0,25 - 0,9 MG / JR**

- **GABAERGIQUE**
- **ANTICONVULSIVANTS**
  - **EFFETS AGONISTE ET ANTAGONISTE DE DA**
  - **POTENTIALISATION DE 5 HT**
  
  - **AC. VALPROIQUE**
  - **CARBAMAZEPINE**
  
  - **SYMPT. POSITIFS - AGRESSIVITE - IMPULSIONS**
  - **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (CARBAM.)**
  - **EFFICACITE: MODESTE - RESULTATS INCONSTANTS ET NON SPECIFIQUES**

- **BENZODIAZEPINES**
- **PAS D'EVIDENCE D'UN EFFET ANTIPSYCHOTIQUE**  
**AMELIORATIONS RAPPORTEES: LINGJAERDE (1979)**  
**WOLKOWITZ (1992)**
  - **EFFETS PROBABLES SUR L'ANXIETE ET**  
**IRRITABILITE**
    - **AGITATION - AGRESSIVITE - DELIRE -**  
**HALLUCINATIONS**
    - **EFFICACITE INCONSTANTE ET DE COURTE**  
**DUREE**
    - **DOSES**
      - **DIAZEPAM: 15 - 30 MG / JR**
      - **CLONAZEPAM: 2 - 8 MG**
    - **RISQUES DE DEPENDANCE**

- **PEPTIDERGIQUES**

- **AGONISTE / ANTAGONISTE OPIACES**

- **AUGMENTATION ET DIMINUTION DES ENDORPHINES DANS SCHIZOPHRÉNIE**

- **RESULTATS TRES INCONSTANTS**

- **NALTREXONE: 0,5 - 1,0 MG / KG / JR**

- **CHOLECYSTOKININES**

- **RESULTATS TRES INCONSTANTS**

- **BLOQUEURS CANAUX CALCIQUES**

- **DIMINUTION DE LA NEUROTRANSMISSION**

- **NIFEDIPINE: → 60 MG**

- **VERAPAMIL: → 160 MG**

- **DILTIAZEM: → 240 MG**

# SYMPTOMES NEGATIFS

- **DOPAMINERGIQUE**
- **BROMOCRIPTINE**
- **ROXINDOLE**
- **L - DOPA:**
  - **PRECURSEUR ET AGONISTE**
    - **SURTOUT SI EVOLUTION MOINS DE 5 ANS**
    - **DOSE: 300 - 2000 MG/JR**
    - **RISQUE D'EXACERBATION**
- **PSYCHOSTIMULANTS**
  - **METHYLPHENIDATE**
    - **DOSES: 5 - 40 MG /JR**
    - **RISQUE D'EXACERBATION**

- **IMAO**
  - **B: SELEGILINE (BODKIN: 1996)**
    - **DOSES: 5 MG BID (PEU D'INTERACTIONS AVEC TYRAMINE A CE DOSAGE)**
  - **A: MOCLOBEMIDE**
    - **DOSES: 150 - 450 MG**
  - **RISQUES D'EXACERBATION**
- **NMDA (GLUTAMATE): GOFF (1995)**
  - **D-CYCLOSERINE: AGONISTE PARTIEL**
  - **↑ TRANSMISSION DA AU NIVEAU PREFRONTAL**
  - **AJOUT AUX NRL**
  - **DOSES: 50 MG / JR**

- **NMDA (SUITE)**
- **D-SERINE (AGONISTE COMPLET): TSAI '99**
  - **AMELIORATION DES SYMPTOMES POSITIFS, NEGATIFS, ET COGNITIFS**
- **GLYCINE: HERESCO-LEVY (1999)**
  - **↓ 30 %: SYMPTOMES NEGATIFS**
- **PAS D'EFFICACITE SI ASSOCIES A CLOZAPINE**

- **SEROTONINERGIQUE**
- **AGONISTE 5HT1**
  - **BUSPIRONE: → 50 MG**
    - **SYMPT. NEGATIFS**
- **ANTAGONISTE 5HT2**
  - **RITANSERIN**
  - **CYPROHEPTADINE (PERIACTIN): → 12 - 16 MG**
- **ANTAGONISTE 5HT3**
  - **ONDANSETRON: 4 - 8 MG**
- **ISRS**
  - **FENFLURAMINE: → 240 MG**

- **NORADRENERGIQUE**
  - **BETA BLOQUEURS**
  - **CLONIDINE**
- **ANTAGONISTE H2**
  - **FAMOTIDINE**
    - **DOSES: 40 - 100 MG / JR**
- **BLOQUEURS DES CANAUX CALCIQUES**
- **BENZODIAZEPINES**
  - **ALPRAZOLAM**
- **ACIDE ASCORBIQUE**
  - **ANTAGONISE LA TRANSMISSION DE DA**
  - **DOSES: → 8 G /JR**

# SYMPTOMES COGNITIFS

- **ATYPIQUES**
  - **IMPACT DIFFERENTS SELON LES MOLECULES**
- **INHIBITEURS DE CHOLINESTERASE?**
  - **ARICEPT – EXELON**
- **AGONISTES CHOLINERGIQUES PARTIELS?**
  - **XANOMELINE (M1-M4) – PTAC (M2-M4) – BUTAC (M2-M4)**
    - **UTILES POUR SYMPTOMES NEGATIFS?**
- **AGONISTE 5HT1A**
  - **TANDOSPIRONE 30 MG (SUMIYOSHI: 2001)**
    - **MEMOIRE VERBALE – FONCTIONS EXECUTIVES**

# SYMPTOMES DEPRESSIFS

- **FONCTION DU DIAGNOSTIC**
- **SOUVENT DIFFICILE DE PRECISER LE DIAGNOSTIC**
- **ALGORITHME CLASSIQUE**
  - 1 - ELIMINER FACTEURS ORGANIQUES**
  - 2 - ELIMINER SYNDROME AKINETIQUE, DYSPHORIE AKATHISIQUE, NIDS**
  - 3 - VERIFIER SI REACTION A UN STRESSEUR OU SI PRODROME DE RECHUTE**
    - **↑ SURVEILLANCE**
    - **RESOLUTION ASSEZ RAPIDE DANS UN SENS OU L'AUTRE**

- **4 - SI PERSISTANCE DE DEPRESSION**
  - **SI ATP TYPIQUE: RESPONSABLE DE SEP OU NIDS**
    - **↓ DOSE**
    - **↑ ANTIPARKINSONNIEN - BETABLOQUANT**
    - **SUBSTITUTION PAR ATYPIQUE**
  - **SI ATP ATYPIQUE: MOINS DE CONSENSUS**
    - **↓ DOSE: (SURTOUT SI RISPERIDONE)**
    - **AJOUT D'ANTIPARKINSONNIEN (SURTOUT SI RISPERIDONE)**
    - **ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE ET ANTINEGATIVE**
    - **SUBSTITUTION PAR AUTRE ATYPIQUE**

- **5 – AJOUT D’UN ANTIDEPRESSEUR**
  - SURTOUT ETUDIE AVEC TYPIQUES
  - INDICATION LORSQU’ECHEC DES AUTRES MODALITES
    - RESULTATS CONTROVERSEES (SIRIS: 1991)
    - SI EFFICACITE : TRAITEMENT A LONG TERME (SIRIS: 1994)
      - PRECAUTIONS CAR PEU D’ETUDES
  - ATD + ATYPIQUES: PAS D’ETUDE PROSPECTIVE
- **6 – AJOUT DE LITHIUM (CONTROVERSE)**
  - PAS D’EVIDENCE (LEVINSON: 1999)
  - SI HISTOIRE ANTERIEURE DE DEPRESSION
  - SI HISTOIRE FAMILIALE DE MALADIE AFFECTIVE
- **7 – APPROCHES PSYCHOSOCIALES**

- **FONCTION DE PHASE (LEVINSON: 1999)**
- **PHASE AIGUE**
  - **ANTIPSYCHOTIQUE**
    - **ATYPIQUES > TYPIQUES**
  - **ATD ??**
- **PHASE CHRONIQUE, SANS SYMPTOMES PSYCHOTIQUES**
  - **AJOUT D'UN ANTIDEPRESSEUR**
- **VERIFIER SI DEPRESSION POST PSYCHOTIQUE**

# RESISTANCE A CLOZAPINE

- **Réévaluation du traitement**
- **Réévaluation du diagnostic**
- **Évaluation des facteurs de comorbidité**
- **Évaluation de l'observance**
- **Concentration plasmatique de Clozapine**

# RESISTANCE A CLOZAPINE

## APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

# ABSENCE DE REPONSE

- **OPTIONS**
  - **APRES AVOIR EVALUER LES CAUSES**
    - **NON OBSERVANCE - DOSE INADEQUATE - DUREE DE TRAITEMENT...**
  - **REPRENDRE L'ANCIEN ANTIPSYCHOTIQUE**
  - **CHANGER POUR ANTIPSYCHOTIQUE DEPOT**
  - **SUBSTITUTION**
  - **ASSOCIATION**
- **ALGORITHME DE RESISTANCE AUX TRAITEMENTS**

# POTENTIALISATION (GOFF: 2001)

- **EVALUATIONS LIMITEES A CAUSE DE METHODOLOGIES IMPARFAITES**
- **1- ANTIPSYCHOTIQUES**
  - **SURTOUT POUR SYMPTOMES POSITIFS**
  - **DANEMARK (1994): CLOZAPINE + ANTIPSYCHOTIQUE: 35%**
  - **RATIONNELLE PHARMACOLOGIQUE INTERESSANTE: ANTI D2**
  - **RESULTATS POSITIFS SURTOUT ANECDOTIQUES**
  - **PAS D'EVIDENCE CLAIRE D'EFFICACITE**
  - **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POSSIBLES**
  - **COUTS**

- **AJOUT D 'UN ANTI D2 SPECIFIQUE**
  - **ORAP: 2 - 6 Mg**
  - **MODITEN: 5 - 10 Mg**
  - **HALDOL: 2 - 4 Mg**
  - **AJOUT DE RISPERIDONE: 2 - 6 Mg (S. RASKIN: 2000)**
  - **AJOUT DE LOXAPINE: 25 - 75 Mg**
  - **AJOUT DE SEROQUEL OU OLANZAPINE ?**

- **2 – ANTIDEPRESSEURS**

- **SURTOUT POUR SYMPTOMES NEGATIFS**
- **RESULTATS CONTROVERSEES**
- **BONS RESULTATS SURTOUT AVEC FLUOXETINE ET FLUVOXAMINE (SZEGEDI: 1995)**
- **ATTENTION AUX INTERACTIONS AVEC CLOZARIL**
- **BUPROPION?**

- **3 - STABILISANTS DE L' HUMEUR**
  - **LITHIUM: 11 %: 1998 (NEW - YORK)**
  - **EPIVAL: 35 %: 1998**
  - **CARBAMAZEPINE**
    - **SURTOUT SI EEG ANORMAL**
  - **RESULTATS INCONSTANTS**
  - **METHODOLOGIE**
  - **RISQUE DE NEUROTOXICITE AVEC LITHIUM**
  - **RISQUE D' AGRANULOCYTOSE AVEC CARBAM. + CLOZAPINE**
  - **RISQUE D' INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC CARBAM.**

- LAMOTRIGINE: EFFICACITE EN AJOUT DE CLOZAPINE ( 6 CAS: DURSUN: 1999)**
  
- TIIHONEN (2002): 34 pts DOUBLE INSUE 12 SEM**
  - LAMOTRIGINE 200 MG VS PLACEBO**
  
  - AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE SUR SYMPT. POSITIFS ET GÉNÉRAUX**
    - » LES PLUS MALADES RÉPONDAIENT MIEUX**
  
- ACTION GLUTAMATERGIQUE**

- **4 – BENZODIAZEPINES**
  - **CONTROVERSEES**
  - **SOUS GROUPE DE REPONDEURS?**
  - **DIAZEPAM LORS DE PERIODE PREPSYCHOTIQUE**
    - **PREVENTION ? (CARPENTER: 1999)**
  - **ALPRAZOLAM ?**

- **5 – STIMULANTS**

- **ACTION ANTIDÉFICITAIRE ET SUR COGNITION**

- **RESULTATS CONTROVERSESRITALIN: 5 - 30 Mg**

- **MANERIX**

- **MAZINDOLE (SANOREX): 1 Mg TID**

- **BLOQUE RECAPTURE DA ET NA**

- **BROMOCRIPTINE: 0,5 - 5 MG**

- **6 – NICOTINE**

- **POTENTIEL INTERESSANT POUR COGNITION**

- **7 - AGENTS GLUTAMATERGIQUES**
  - **AGONISTES COMPLETS**
    - **GLYCINE**
      - **HAUTES DOSES (30 – 60 MG)**
    - **D – SERINE (30 MG/KG/JR)**
  - **AGONISTES PARTIELS**
    - **D – CYCLOSERINE ( 50 MG/JR)**
- **CERTAINE EFFICACITE SUR SYMPT. NEGATIFS SAUF AVEC CLOZAPINE**
- **AMPAKINE (CX516) + CLOZAPINE: GOFF (2001)**
  - **POTENTIEL INTERESSANT SUR ATTENTION ET MEMOIRE**

- **8 - CLOZAPINE + ECT**
  - **KALES (1999) – BHATIA (1998) – BONATOR (1996)**
  - **M. KUPCHIK (2000)**
    - **36 PTS**
    - **AMELIORATION: 67%**
  - **SHARIF (1998)**
    - **6 PTS NON REPONDEURS**
    - **AMELIORATION : 4 / 6**
  - **RECHUTES APRES ARRET**

# POTENTIALISATION DE CLOZAPINE

- **CZP + ANTIPSYCHOTIQUE: 18 % 1999**
- **CZP + STAB. HUMEUR: 52 % 1999**
- **CZP + ANTIDEPRESSEUR: 15 – 20 % 2000**

# **APPROCHES PSYCHOSOCIALES**

- **Quelques évidences de l'efficacité de certaines approches psychosociales**
  - **Pinto (1999) petite étude contrôlée et randomisée**
    - **CZP + CBT > CZP seule**

- **Approches du milieu**
- **Haute EE dans unités d'hospitalisation**
  - **Thorn Nursing initiative (Gamble: 1995)**
    - **Cours, apprentissages, psychoéducation...**
  - **Amélioration des patients résistants (et du personnel...!)**

- **Approches des patients**
- **Approches cognitivo-comportementales**
  - **Garety (1997) – Kuipers (1998) – Sensky (2000) – Chadwick (1996)**
- **Période d'évaluation assez longue avant une formulation détaillée du traitement, en fonction de traitements spécifiques**

- **Traitements spécifiques**
  - **Symptômes positifs ( Dickerson: 2000)**
  - **Troubles de la pensée**
  - **Symptômes négatifs**
  - **Signes précurseurs (Birchwood)**
  - **Aménagement du désespoir**
  - **Thérapie d'observance (Kemp: 1998)**

- **Approches familiales**
- **Liens entre Haute Expression émotionnelle et évolution pauvre**
- **Traitements à l'aide de manuels**
  - **Tarrier (1992)**
- **Approches efficaces**

# EFFICACITE DES TRAITEMENTS

# COMPARAISONS

# RISPERIDONE

- **KLIESER (1995): 4 SEM. RISPERIDONE = CLOZAPINE**
  - **PROBLEMES METHODOLOGIQUES**
  - **DEFINITION DE RESISTANCE (60% A 4 SEM.)**
- **EFFICACITE CHEZ 15% DE NON REPONDEURS A CZP**
  - **BUCKLEY (1996)**
    - **CZP EFFICACE CHEZ 40% DE NON REP. A RSP**
- **ETUDE DE KECK (1995)**
  - **SOUS GROUPE DE PATIENTS RESISTANTS: 6 SEM.**
  - **RSP: 11% VS HALDOL: 5%**



- **QUETIAPINE**

- **EFFICACITE COMPARABLE A HALDOL DANS SCHIZO. RESISTANTE**

- **ZIPRASIDONE**

- **PAS DE DONNEES SUFFISANTES**

# OLANZAPINE

- **ETUDE DE CONLEY(1998): OZP = CPZ (CRITERES DE KANE)**
- **ETUDE DE BEUZEN (1998): OZP = CZP**
- **ETUDE DE WIRSHING (1998): 190 PTS PSEUDO - RESISTANTS EPISODE PSYCHOTIQUE ACTIF DE 40 MOIS**
  - **75% JUGES NON REPONDEURS**
  - **10% ESSAI A CLOZAPINE****OZP VS HDL**  
**OZP > HDL AU BPRS ET PANSS (SYMPT. NEGATIFS)**  
**A 4 SEM.**

- **ETUDE DE C. MOUNTJOY (1999)**
- **DOSES ELEVEES CHEZ PATIENTS RESISTANTS**
  - **23 PTS**
    - **8 PTS: 60 MG**
      - **BIEN TOLEREE**
      - **PAS DE SEP**
    - **11 PTS (48%) CONSIDERES COMME AMELIORES**
    - **7 PTS CLOZAPINE-NAÏVE: 5 PTS AMELIORES**
      - **DOSE: 33,3 MG** **DUREE: 4,8 MS**
    - **16 PTS DEJA TRAITES A CLOZAPINE**
      - **6 PTS AMELIORES (MODERE A MARQUE)**
      - **DOSE MOY: 31,4 MG** **DUREE: 7,4 MS**
- **PROBLEMES METHODOLOGIQUES MAIS RESULTATS INTERESSANTS (TOLERANCE)**

- **VOLAVKA et al: 2002 157 pts 14 SEM DOUBLE INSUE**
  - **CZP VS OZP VS RSP VS HDL**
- **RESULTATS**
  - **CZP = OZP > RSP > HDL**
    - **DOSES MOYENNES (2 ÈME MOITIÉ)**
      - **CZP: 526,6 MG - OZP: 30,4 MG**
      - **RSP: 11,6 MG – HDL: 25,7 MG**
    - **AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE MAIS CLINIQUEMENT MODESTE**
  - **CZP SUPERIEURE SUR HOSTILITÉ**

- **BALDACCHINO (1997)**
- **45 PTS NON RÉPONDEURS A CLOZAPINE**
- **TRAITEMENTS: 60 MG**
- **RESULTATS: 18 REPONDEURS (40 %)**
  
- **WIMMER (1998)**
- **34 PTS NON REPONDEURS A RISPERIDONE – DOUBLE INSUE**
- **18 REPONDEURS (68 %)**
  
- **ETUDES OLANZAPINE < 20 MG : PEU PROBANTS**
- **INTERET D' OLANZAPINE A HAUTE DOSE: 30 – 80 MG ?**

# RECEPTEURS DA – UPREGULATION - RECHUTES

- **LOOSE, INTERMEDIATE, TIGHT BINDERS (Seeman)**
- **TIGHT BINDERS: HALDOL – RISPERIDONE - ZIPRASIDONE**
  - **HAUTE AFFINITÉ POUR RÉCEPTEURS DA POST SYNAPTIQUE: BLOCAGE IMPORTANT**
  - **CONSÉQUENCE: POSSIBILITÉ D'UPREGULATION → RECHUTE**
- **INTERMEDIATE - LOOSE BINDERS: CZP – OZP – QTP**
  - **AFFINITÉ FAIBLE OU MOYENNE: BLOCAGE PARTIEL → DA PEUT AGIR UN PEU SUR RÉCEPTEURS → MOINS DE RISQUE DE RECHUTE**

# EVALUATION DE LA REPONSE

# EVALUATION DES PROGRES

- **L'évaluation devrait porter sur une période d'au moins 3 à 6 mois**
- **Fonctionnement en société: 12 – 24 mois**
- **Vérifier l'observance thérapeutique**
- **Mesurer les concentrations plasmatiques**

# EVALUATION DES SYMPTOMES POSITIFS

- **DETERIORATION APPARENTE**
  - **RAPPORT PAR LE PATIENT DE NOUVEAUX SYMPTOMES**
  - **RELIE A PLUS GRANDE CAPACITE VERBALE**
    - **EN FAIT, AMELIORATION**
- **AMELIORATION PRECOCE, SUIVIE PAR DETERIORATION 4 - 6 SEM. APRES CESSATION**
  - **2 EXPLICATIONS**
    - **ACTION COMBINEE DES 2 MEDICAMENTS**
    - **PERSISTANCE DE L'EFFET SUR NEURORECEPTEURS JUSQU'A 6 SEM. APRES DISPARITION DU NIVEAU SANGUIN**

# EVALUATION DES SYMPTOMES NEGATIFS

- **AMELIORATION PEUT ETRE SUBTILE ET PEU APPARENTE**
  - **AMELIORATIONS EVIDENTES QUELQUES MOIS PLUS TARDS**
- **CERTAINS SYMPTOMES S'AMELIORENT PLUS QUE D'AUTRES**
  - **VARIABLE SELON LES PATIENTS**

# EVALUATION DES SYMPTOMES AFFECTIFS

- **DISTINGUER SYMPTOMES DEPRESSIFS A LONG TERME DES DEPRESSIONS POST - PSYCHOTIQUES**
  - **DPP: HISTOIRE D'EPISODES DEPRESSIFS ANTERIEURS ET D'AMELIORATION RECENTE DES SYMPTOMES POSITIFS**
  - **PRESENCE FREQUENTE D'IDEATION SUICIDAIRE**

# EVALUATION DES EFFETS SECONDAIRES

- **SEP**
  - **LES PLUS FACILES A EVALUER**
  - **SI PERSISTANCE 3 MOIS APRES CESSATION DE L'ANTIPARKINSONNIEN, PROBABLEMENT DUS AU NOUVEL ANTIPSYCHOTIQUE**
- **AMENORRHEE ET GALACTORRHEE**
  - **SOUVENT DECALAGE DE 3 MOIS AVANT RETOUR DES MENSTRUATIONS**
  - **SI RETARD DE PLUS DE 6 MOIS: EVALUATION**
    - **TAUX DE PROLACTINE - TEST DE GROSSESSE**
    - **RECHERCHE D'AUTRES CAUSES**

# **EFFETS PARADOXAUX DE L'EFFICACITE**

- **SENTIMENT DE GUERISON ⇒ NON OBSERVANCE**
- **↓ SYMPTOMES NEGATIFS ⇒ ENERGIE ⇒ NON OBSERV**
- **INCAPACITE DE TOLERER NOUVELLES EMOTIONS**
- **DESIR DE RATTRAPER LE TEMPS PERDU ⇒ NOUVEAUX STRESS**
- **CONSTAT DE LA DIFFERENCE D'AVEC LES AUTRES ⇒ RETRAIT**

# QUESTIONS D'INTERET CLINIQUE

- **1 - Un seul antipsychotique vs deux antipsychotiques**
  - **Si un seul, combien avant Clozapine?**
  - **A quelle dose?**
    - **Risperidone: 6 – 10 mg?**
    - **Quiapine: 600 – 1200 mg?**
    - **Olanzapine: 25 – 30 – 40 -60 mg?**
- **Pas de réponse actuellement, sujet controversé**
- **Les 2 attitudes sont probablement défendables**

- **2 - Quand débiter associations?**
  - **Avant Clozapine?**
  - **Après Clozapine?**
- **Controverse aussi**
- **3 - Si pas de réponse à la Clozapine, que faire?**
  - **Atypiques à haute dose: lesquels?**
  - **Associations d'antipsychotiques: lesquels?**

- **Hautes doses:**
- **Risperdal: peu d'intérêt > 6 mg**
- **Quietapine: probablement, plus intéressant, mais peu d'évidence actuellement: 800 – 1200 mg**
- **Olanzapine: le plus intéressant actuellement: nombreux rapports anecdotiques, ou petites études: 30 – 80 mg**
  - **Marge de manœuvre la plus grande**
  - **Bien tolérée**

- **Associations**
- **Pas d'évidence scientifique**
- **Mais utilisées régulièrement en pratique: basées souvent sur association du "loose et tight binders"**
  - **Clozapine + typique**
    - **Haldol - loxapine**
  - **Clozapine + atypique**
    - **Risperidone (le plus utilisé) - olanzapine**
  - **Atypique + typique**
    - **Quietapine ou olanzapine + haldol ou loxapine**
  - **Atypique + atypique**
    - **Risperidone + Quietapine (la plus logique)**
    - **Olanzapine + Quietapine**

# CLOZAPINE

- **LE PLUS PRESCRIT AU MONDE**
- **SOUS UTILISEE, MALGRE EFFICACITE DEMONTREE, MALGRE INDICATIONS SPECIFIQUES: POURQUOI?**
- **GLOBALEMENT LE PLUS EFFICACE: SYMPTOMES POSITIFS, SYMPTOMES NEGATIFS (?), AGRESSIVITÉ...**

# COURBE EFFICACITE

- **COURBE DE REPONSE PROGRESSIVE**

- |                     | <b>REFRACTAIRES</b> | <b>INTOLERANTS</b> |
|---------------------|---------------------|--------------------|
| • <b>3 SEM</b>      | <b>16 %</b>         | <b>8%</b>          |
| • <b>6 SEM</b>      | <b>34 %</b>         | <b>49 %</b>        |
| • <b>3 MOIS</b>     | <b>62 %</b>         | <b>92 %</b>        |
| • <b>6 MOIS 1/2</b> | <b>72 %</b>         | <b>100 %</b>       |
| • <b>9 MOIS 3/4</b> | <b>96 %</b>         | <b>100 %</b>       |
| • <b>12 MOIS</b>    | <b>100 %</b>        | <b>100 %</b>       |

# REPONDEURS A CLOZAPINE

- **REPONSE DRAMATIQUE: 15%**
- **REPONDEURS PARTIELS: 50 - 60%**
- **SYMPTOMES POSITIFS: TRES BONNE**
- **SYMPTOMES NEGATIFS: LEGERE A MODEREE**
- **SYMPTOMES COGNITIFS: LEGERE A MODEREE**
- **NON REPONDEURS: 30%**
  
- **CONCLUSIONS**
  - **RESISTANCE SECONDAIRE: REPONSE TRES BONNE ET RAPIDE**
  - **RESISTANCE PRIMAIRE: NECESSITE DE TRAITEMENT A PLUS LONG TERME**

# REPONDEURS A CLOZAPINE SELON TYPE

- **REPONDEURS A 6 SEM.**

- **1 (PRIMAIRE):**

**30%**

- **2 (SECONDAIRE):**

**60%**

- **1: SYMPT. NEGATIFS:**

**PEU DE  
REPONSE**

**SYMPT. DESORGANISATION:**

**BONNE  
REPONSE**

- **2: SYMPT. POSITIFS ET NEGATIFS:**

**BONNE  
REPONSE**

**SYMPT. DESORGANISATION:**

**BONNE  
REPONSE**

- **QOL: 1 = 2**

- **GAF: 1 = 2**

- **CONCLUSION: MEILLEURE REPONSE A CLOZAPINE SI  
REPONSE ANTERIEURE A NRL TYPIQUE**

# REPONSE ET CONCENTRATIONS PLASMA.

- **VARIABLES SELON ETUDES**
  - **UTILES SURTOUT POUR VERIFIER OBSERVANCE ET TOCICITE**
- **250 ng/ml: VANDER ZWAAG (1996) – SPINA (2000)**
  - **MOINS D' EFFETS SECONDAIRES**
- **350 ng/ml: PERRY (1991)**
  - **CONCENTRATION LA PLUS ACCEPTEE**
- **550 ng/ml: LLORCA (2002)**
  - **PATIENTS PLUS SEVEREMENT MALADES**

# PREDICTEURS DE REPONSE A CZP

- **LIBERMAN (1994) - PICKAR (1994)**
- **CLINIQUE**
  - **SCHIZOPHRÉNIE PARANOÏDE**
  - **S.E.P**
  - **DYSKINESIE**
  - **SURTOUT SI FEMME**
  - **SURTOUT SI MALADIE AFFECTIVE**
  - **TYPE SECONDAIRE**
- **BIOLOGIQUES**
  - **↑ NORADRENALINE PLASMATIQUE**
  - **EEG ANORMAL**

# LIGNES DIRECTRICES

- **AUCUN ALGORITHME N'A ETE VALIDE ET N'EST SUPERIEUR A UN AUTRE.  
SANS VALIDATION EMPIRIQUE, LE JUGEMENT ET L'EXPERIENCE CLINIQUES APPUYES SUR LES DONNEES ANECDOTIQUES DISPONIBLES DOIVENT GUIDER LE PLAN DE TRAITEMENT (CONLEY: 1997)**
- **NECESSITE D'UNE APPROCHE SYSTEMATIQUE**

# LIGNES DIRECTRICES (SUITE)

- **1- IDENTIFIER CLAIREMENT LES SYMPTOMES CIBLES**
  
- 2- UTILISER LA MEDICATION A DOSE ET DUREE SUFFISANTE, SURTOUT AVANT POTENTIALISATION**
  
- 3- EVALUER LE ROLE DE**
  - INTOLERANCE**
  - NON OBSERVANCE**
  - SUPPORT SOCIAL INADEQUAT**
  - TRAITEMENTS PSYCHOSOCIAUX INADEQUATS**
  - AVANT DE STATUER SUR LA RESISTANCE MEDICAMENTEUSE**
  
- 4- MAXIMISER LE TRAITEMENT AVEC UN SEUL MEDICAMENT AVANT POLYPHARMACIE**

# LIGNES DIRECTRICES (SUITE)

- - 5- PREVENIR LES SEP: HAUTES DOSES HABITUEL – LEMENT NON NECESSAIRES**
  - 6- RESTER OPTIMISTE**
    - LE CHOIX THERAPEUTIQUE EST DE PLUS EN PLUS VASTE**
- **NON REPONSE A UN ATYPIQUE PREDIT-ELLE UNE NON REPONSE A UN AUTRE ATYPIQUE?**