****

**SCHIZOPHRENIE RESISTANTE AU TRAITEMENT : PERSPECTIVES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES :**

**CONTEXTE :**

Cette revue présente un aperçu des principales découvertes concernant la schizophrénie résistante au traitement (**TRS**) par rapport aux patients qui répondent au traitement antipsychotique, appelés schizophrénie non résistante au traitement (**non-TRS**), en mettant l'accent sur le profil clinique, la neuroimagerie, la neurobiologie et les options de traitement.

**I. PROFIL CLINIQUE :**

La plus vaste étude à ce jour explorant les caractéristiques cliniques de la TRS a été une étude de cohorte basée sur la population, utilisant les données du registre national danois pour comparer les patients atteints de TRS à tous les autres patients diagnostiqués avec la schizophrénie sur une période de dix ans. Ils ont constaté que, par rapport à la non-TRS, les patients atteints de TRS sont plus susceptibles de présenter un trouble de la personnalité comorbide, de résider dans des zones plus rurales, d'avoir suivi une scolarité plus longue et d'avoir fait une tentative de suicide antérieure.

De plus, au moment de leur premier diagnostic de schizophrénie, les patients atteints de TRS sont plus susceptibles d'être hospitalisés, d'avoir nécessité davantage de médicaments psychotropes au cours de l'année précédente et d'avoir passé plus de 30 jours dans un hôpital psychiatrique au cours de l'année précédente. Bien que cette étude ait apporté potentiellement de nouvelles perspectives sur les aspects cliniques de la TRS par rapport à la non-TRS, ces résultats devront être reproduits dans d'autres populations pour déterminer s'ils sont généralisables à la TRS au-delà de l'ethnicité danoise.‎

**II. Neuro-imagerie :**

Les patients atteints de TRS, par rapport aux non-TRS, présentent une plus grande réduction de la matière grise, en particulier dans les régions frontales ; un volume de matière blanche accru ; une réduction de la synthèse de la dopamine (DA) striatale ; et une concentration élevée de glutamate (Glu) dans le cortex cingulaire antérieur. Enfin, les patients atteints de TRS qui répondent à la clozapine, par rapport aux patients non-TRS, présentent des concentrations accrues de glutamate et de glutamine dans le putamen et des concentrations réduites dans le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC).

Les études portant sur les patients atteints de schizophrénie, mais pas spécifiquement de TRS, ont révélé une capacité de synthèse de la DA striatale élevée, une libération de DA et des niveaux de base de DA élevés par rapport aux témoins en bonne santé. Il est important de noter que l'augmentation de la DA synaptique striatale a été liée à la réponse aux antipsychotiques, avec une occupation de 50 % des récepteurs de la dopamine D2 nécessaire pour obtenir une réponse clinique.

Cependant, les études sur les patients atteints de TRS ont révélé une résistance au traitement même après une occupation de 95 % des récepteurs D2. Demjaha et al. ont trouvé une capacité de synthèse de la DA striatale plus élevée chez les patients non-TRS que chez les patients TRS et les témoins en bonne santé, et n'ont pas trouvé de différence dans la capacité de synthèse de la DA entre les patients TRS et les témoins en bonne santé.

Ces découvertes préliminaires indiquent la possibilité que les patients atteints de schizophrénie qui répondent aux antipsychotiques présentent des niveaux plus élevés de synthèse de la DA striatale, tandis que les patients atteints de TRS ne répondent peut-être pas en raison de niveaux physiologiques de DA, et que l'élévation du Glu et son excitotoxicité associée pourraient en partie expliquer le syndrome schizophrénique chez les patients atteints de TRS. Cette hypothèse nécessite toutefois une validation supplémentaire.

**III. NEUROBIOLOGIE :**

En plus des profils cliniques et d'imagerie, les chercheurs ont étudié les éventuelles différences neurobiologiques entre la TRS et la non-TRS.

**1. Pharmacogénétique :**

Des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans le gène DRD1, codant pour le récepteur D1 ; le gène DRD2, codant pour le récepteur D2 ; le gène DRD3, codant pour le récepteur D3 ; et le système des récepteurs 5-HT (HTR2A, HTR2C et HTR6) ont été identifiés comme potentiellement liés à la réponse à la clozapine. Cependant, de nombreuses études montrent des résultats contradictoires, probablement en raison de différentes définitions des répondeurs à la clozapine, ainsi que des différentes ethnies de leurs sujets.

**2. Pharmacogénomique :**

Certaines études suggèrent que la (TRS) peut être davantage influencée par des vulnérabilités génétiques, et les études d'hérédité décrites ci-dessus renforcent cette possibilité. Des études plus récentes ont examiné les scores de risque polygénique (PRS) car ils peuvent capturer la charge génétique des allèles associés à des traits sur de nombreux loci, en utilisant des SNP associés à un phénotype d'intérêt à partir d'échantillons d'études d'association pangénomique (GWAS) et en créant une somme de leurs allèles associés au phénotype. Le PRS donne ainsi une approximation de la charge de risque génétique, un PRS plus élevé indiquant un risque de maladie plus élevé. De plus, des études ont examiné les duplications et délétions rares liées au TRS et ont fourni des informations importantes.

**IV. LA CLOZAPINE :**

La clozapine s'est avérée supérieure à tous les autres antipsychotiques dans de nombreuses études et méta-analyses, c’est le seul médicament indiqué par la FDA pour la (**TRS**).

L'avantage de la clozapine réside dans son efficacité supérieure démontrée par rapport aux antipsychotiques de première génération, notamment dans des domaines autres que les symptômes positifs, tels que les symptômes négatifs, la suicidalité, la violence et la qualité de vie.

Les effets indésirables de la clozapine sont également bien connus, notamment le risque d'agranulocytose, rare mais potentiellement mortel.

De plus, 40 à 70 % des patients atteints de (**TRS**) ne répondent pas à la clozapine. Il est possible que l'antagonisme DA ne soit pas directement lié à la pathophysiologie du SRT, ce qui pourrait expliquer les faibles taux de réponse.

**V. PROCEDURES DE STIMULATION CEREBRALE :**

**1. Thérapie électroconvulsive (ECT) :**

Dans les rapports comparant la clozapine, la clozapine et l'ECT, ou l'ECT seule chez les patients atteints de SRT, les trois interventions ont conduit à une amélioration, avec certaines preuves que la combinaison de la clozapine et de l'ECT a des effets synergiques. Elle présente toutefois des inconvénients, notamment des effets indésirables avérés (tels que des troubles de la mémoire) et un bénéfice incertain pour les symptômes négatifs.

**2. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) :**

Pour traiter les hallucinations auditives persistantes (**AH**) qui n'ont pas répondu à deux médicaments antipsychotiques différents, les chercheurs ont appliqué la SMTr au cortex tempopariétal gauche (**TPC**). Le (TPC) a été choisi en raison d'une étude antérieure par tomographie par émission de positons qui a révélé une activation dans cette région pendant l'AH, de son rôle central dans la perception de la parole et de sa proximité avec le crâne, qui permet l'application de la SMTr.

L'application de la SMTr au le TPC a été étayée plus tard par une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle qui a démontré que la SMTr dirigée vers le leTPC diminuait le flux sanguin cérébral vers d'autres zones impliquées dans l'AH, notamment le cortex auditif primaire, l'aire de Broca gauche et le cortex cingulaire. Compte tenu des propriétés d'activation du leTPC, les chercheurs ont appliqué la SMT à basse fréquence (1 Hz) pour obtenir un effet inhibiteur.

**3. Stimulation cérébrale profonde (SCP) :**

Dans la schizophrénie, les chercheurs envisagent de cibler le noyau accumbens (NAc), l'hippocampe, le segment interne du globus pallidum (GPi), le thalamus médiodorsal (MD) et le noyau septal médian (MSN) pour moduler les aberrances comportementales et neurophysiologiques.

Jusqu'à présent, seuls deux rapports de cas ont été présentés, et ils ont ciblé le NAc : Le premier rapport provient d'un patient souffrant à la fois de TOC et de schizophrénie résiduelle. Les symptômes de TOC et le fonctionnement psychosocial du patient ont été améliorés de 25 à 58 % par la stimulation unilatérale du NAc. Cependant, les symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie du patient n'ont pas été modifiés de manière significative par le DBS. Le deuxième patient a montré une réduction de 62 % des symptômes positifs et une amélioration de 33 % des symptômes négatifs après 4 semaines de stimulation unilatérale du côté gauche. Le patient a ensuite été soumis à une stimulation bilatérale, mais il a souffert d'akathisie. Après être revenu à la stimulation unilatérale, le patient a connu une rechute des symptômes négatifs, les symptômes positifs restant améliorés par rapport à la ligne de base.

**VI. LA PSYCHOTHERAPIE :**

La psychothérapie aide les patients à normaliser leurs symptômes, à placer leurs expériences psychotiques sur un continuum avec les expériences non psychotiques, et à discuter des origines de leurs hallucinations. En résumé, il a été démontré que la TCC améliore l'AH persistante et que la RC peut améliorer les déficits cognitifs de la schizophrénie, un élément essentiel de l'amélioration du fonctionnement.

**Conclusion :**

Alors que la recherche sur le SRT s'est principalement concentrée sur les symptômes positifs, il est important d'inclure les symptômes négatifs et cognitifs dans la définition et l'étude du SRT. Il est possible qu'il existe d'autres sous-types de SRT liés à la symptomatologie, ce qui aurait des implications sur le développement des traitements.

----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Octobre 2023