

Malades compliqués, traitements innovants: du préjugé à la réalité

Les formes compliquées des maladies et les traitements difficiles à mettre en œuvre occupent une place importante dans les préoccupations des soignants, mais aussi des patients et de leur entourage. Ceci est vrai en psychiatrie comme dans toutes les spécialités médicales. Nous limiterons notre propos aux cas des syndromes psychotiques compliqués et/ou résistants, et à un certain nombre de traitements innovants qui ont été considérés comme difficiles à instaurer ; à partir de là, nous tenterons de montrer que plutôt que de stigmatiser ces patients, voire de les rejeter, il vaut mieux les prendre en charge le plus tôt possible, en utilisant tous les moyens thérapeutiques disponibles, mais aussi que le dispositif mis en place autour des médicaments difficiles à prescrire peut devenir une aide facilitant l'interactivité soignants-soignés, et par là permettre une meilleure adhésion du patient à ses soins.

Les malades compliqués et / ou résistants

Un certain nombre de patients psychotiques peuvent être considérés comme compliqués, soit du fait de leur symptomatologie, soit du fait de l'évolution de leurs troubles, soit enfin du fait de leur non-réponse aux traitements par manque d'efficacité, mauvaise tolérance, difficultés d'observance, addictions ou enfin résistance. Ces patients, au parcours souvent long et difficile, ont un fort risque de nomadisme thérapeutique mais aussi de rejet; ils se retrouvent souvent hospitalisés, parfois sous contrainte, dans leur service de secteur, et c'est souvent par le biais de cette prise en charge institutionnelle, mais aussi par le biais du travail en réseau à partir du secteur, qu'un projet de soins plus global peut leur être proposé : ce projet associe de nos jours au traitement chimiothérapique, une prise en charge comportant des moyens psychosociaux et de réhabilitation.

Les caractéristiques des patients compliqués

Il peut s'agir de patients présentant des symptômes à type de troubles du comportement, violents, auto ou hétéroagressifs, mais aussi des symptômes positifs persistants, par exemple à type de délire de persécution, de syndrome d'influence, d'hallucinations auditives rebelles. On retrouve souvent une impulsivité, parfois une fascination pour les armes, et des comorbidités allant des troubles thymiques associés, aggravant le tableau, à des addictions qui non seulement majorent la symptomatologie, facilitent les rechutes, mais encore participent à la résistance aux traitements. Les facteurs environnementaux à

type d'isolement social et affectif, d'absence d'insertion, à la fois causes et conséquences, jouent aussi un rôle important (1, 2, 3).

Il peut, aussi, s'agir de patients ambivalents par rapport aux soins, ou dans le déni de leur pathologie et de la nécessité des soins qu'ils justifient au long cours. Selon les études et les critères retenus pour évaluer l'observance, les chiffres peuvent varier, mais les auteurs s'accordent à montrer un défaut d'observance souvent important dès la sortie d'hospitalisation, qui peut atteindre 40% à 1 an et 80% à 2 ans (4). Qu'il s'agisse de défaut d'observance partiel ou total (5), le résultat en est souvent la réapparition des symptômes, la rechute avec son risque de réhospitalisation et de désinsertion, mais aussi l'installation de troubles cognitifs. La multiplication de tels comportements est aujourd'hui associée à l'aggravation du pronostic et au coût en terme de dépense de santé publique.

Un profil de patient particulier est décrit : il s'agit plus souvent d'hommes, jeunes, isolés sur le plan social et familial, ayant des antécédents familiaux de pathologie psychiatrique, un vécu traumatique dès la première hospitalisation, un retentissement cognitif et un faible insight, des comorbidités somatiques et addictives (6, 7). Certains patients souffrent de symptômes résistants persistants (8, 9, 10). Plusieurs définitions ont été successivement retenues : celles de Kane (11) et celle de Brenner (12) sont les plus classiques. En pratique, on considère qu'il y a une résistance en cas d'échec de deux traitements antipsychotiques, bien menés, à bonne dose, pendant au moins 6 semaines. Il existe des formes d'emblée résistantes : 20% des patients ne répondraient pas au traitement après un premier épisode (13). Mais la résistance peut aussi être progressive ou acquise : les facteurs principaux étant la multiplication des rechutes, avec un temps de réponse au traitement qui s'allonge, les associations médicamenteuses, voire la polychimiothérapie avec un risque de majoration des troubles cognitifs et de la neurotoxicité, les addictions multiples et variées (alcool, tabac et cannabis étant les plus fréquemment retrouvées) (14, 15).

Les traitements

Tous les traitements, particulièrement lorsqu'ils sont innovants, sont générateurs d'espoir d'amélioration et d'efficacité, mais aussi de crainte des effets secondaires et des exigences de prescription. Cela est valable pour les patients, mais aussi pour les prescripteurs, et il est parfois surprenant de constater que les soignants ont plus de réticence à prescrire, que les

patients à essayer un traitement nouveau quand il est porteur d'espoir pour eux.

Certains médicaments utilisés en psychiatrie, mais aussi dans d'autres spécialités (cardiologie, hépatologie, cancérologie), ont donné ou donnent encore matière à réticence à leur utilisation du fait des exigences de prescription le plus souvent liées à un ou des risques d'effets secondaires ou d'intolérance. Il faut alors bien évaluer les avantages par rapport aux inconvénients, c'est ce qu'on appelle « *la balance bénéfico-risque* », mais aussi apprendre à les prescrire à la dose convenable (ne pas sur-doser, ni sous-doser), en respectant les conditions de prescription. Ces conditions peuvent servir de guides (*guidelines*) et devraient rassurer le prescripteur. Dans bien des cas, des dosages plasmatiques sont possibles, voire préconisés, ils facilitent l'adaptation et le suivi du traitement de façon plus objective. On peut y ajouter des échelles d'observance évaluées par le soignant, mais aussi des échelles d'autoévaluation par le patient, qui sont des guides plus subjectifs.

Nous allons évoquer, successivement, un certain nombre de traitements qui ont contribué à des avancées importantes dans le traitement des troubles psychiatriques, alors même qu'ils ont suscité des interrogations, voire des polémiques lors de leur mise sur le marché : le Téralithe, les IMAO, la Clozapine, les neuroleptiques et les antipsychotiques à action prolongée.

Le Téralithe®, carbonate de Lithium, a été commercialisé comme thymorégulateur dans les années 1970, sous forme de comprimés dosés à 250 mg, puis dans les années 1990 sous forme de comprimés à 400 mg et à action prolongée prescrits en une seule prise. Son tropisme pour le cœur, le rein et la thyroïde, nécessite un bilan soigneux avant sa mise en place, et le renouvellement de ce bilan à intervalle régulier (au moins 1 fois/an). Un dosage plasmatique doit être réalisé à plusieurs reprises, à intervalles réguliers, au moment de sa mise en route, afin d'obtenir un taux thérapeutique efficace situé entre 0,6 et 1,2 mEq/l, et ce dosage doit être vérifié tous les 3 à 6 mois selon l'évolution des symptômes, et plus souvent en cas d'état aigu ou d'effets secondaires. Il est devenu le premier thymorégulateur prescrit, la molécule de référence des études concernant les troubles de l'humeur. Il continue à être prescrit très largement, le plus souvent sous sa forme à action prolongée. Sur la durée, on s'est aperçu que les contre-indications et les effets secondaires ne sont ni nombreux, ni ingérables.

Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO), et plus particulièrement l'Iproniazide (Marsilid®), seul IMAO à

avoir été et à continuer à être prescrit en France, restent des molécules souvent mal connues et peu utilisées du fait des précautions inhérentes à leurs modalités de prescription :

- elles doivent être prescrites isolément, au moins 3 jours après l'arrêt de tout autre antidépresseur; si on doit les arrêter, il faut attendre au moins 15 jours pour pouvoir prescrire un autre traitement ;

- du fait de leur tropisme pour le rein, le foie, et la tension artérielle (TA), un bilan biologique doit être réalisé avant de débiter le traitement: ionogramme sanguin, urée, créatinine, transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), Gamma GT, bilirubine et phosphatases alcalines, mais aussi un électrocardiogramme et un fond d'œil. Le risque d'hypoTA, mais aussi d'hyperTA, nécessite une surveillance avec prise très régulière de la TA ;

- elles nécessitent un régime diététique strict de la part du patient : les aliments riches en tyramine ou tryptophane sont contre-indiqués, particulièrement les fromages et les aliments fermentés, l'alcool ; la consommation d'un certain nombre d'aliments nécessite des précautions (chocolat, café, coca cola, réglisse). Leur usage contre-indique aussi formellement un certain nombre d'associations médicamenteuses (amines pressives, vasoconstricteurs, hypotenseurs, alpha et beta-bloquants et stimulants, analgésiques centraux de synthèse, antidépresseurs tricycliques, barbituriques) ;

- l'effet attendu apparaît en 8 à 20 jours ; l'effet desinhibiteur, notamment dans les formes résistantes de la dépression, nécessite un suivi très régulier, rapproché, du patient ; mais cet effet est aussi ce qui rend cette molécule intéressante, car elle peut agir là où les autres molécules n'ont pas eu d'efficacité. Elle devrait donc être réservée aux dépressions résistantes, où elle peut donner d'excellents résultats ; mais même dans cette indication où patients et soignants peuvent rester démunis, elle reste peu prescrite.

La Clozapine (Leponex®), commercialisée dans les années 1990, a été autorisée à être prescrite avec des recommandations strictes, du fait de cas d'agranulocytose décrits avant sa commercialisation comme antipsychotique (16). Elle a été réservée d'emblée aux schizophrénies résistantes (c'est-à-dire n'ayant pas répondu à 2 traitements neuroleptiques ou antipsychotiques bien menés, à bonne dose, pendant 6 semaines). Son utilisation nécessite la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) toutes les semaines pendant les 18 premières semaines de prescription, puis 1 fois par mois pendant toute la durée de la prescription. Les résultats consignés sur un carnet de prescription individuel, associé à l'ordonnance de prescription, permettent seuls la délivrance du médicament par le pharmacien.

Des dosages plasmatiques de la molécule et de son dérivé peuvent aider à sa mise en place, et pour suivre l'évolution du taux thérapeutique (17, 18). Ces conditions rigoureuses et parfois fastidieuses n'ont

pas empêché de prescrire cet antipsychotique quand on a pu constater l'importance de l'amélioration de la symptomatologie et de la qualité de vie de patients jusque là considérés comme les plus difficiles puisque résistants et condamnés aux rechutes et à l'hospitalisation au long cours ou aux nombreuses réhospitalisations, mais aussi aux troubles du comportement et parfois au suicide (19). La Clozapine est désormais considérée comme le chef de file des antipsychotiques de 2^{ème} génération, et si elle a été peu utilisée comme molécule de référence dans les études de l'industrie pharmaceutique du fait de ses particularités de prescription, elle l'est de fait pour les cliniciens qui la prescrivent (20). Elle est d'ailleurs de plus en plus utilisée, avec succès, chez des adultes jeunes, résistants selon les critères déjà énoncés, mais sans attendre la multiplication des rechutes et des réhospitalisations. Elle est aussi indiquée chez les patients parkinsoniens souffrant d'un trouble de l'humeur.

Les neuroleptiques et antipsychotiques à action prolongée : si les neuroleptiques ont été prescrits par voie orale à partir des années 1950, la forme galénique à action prolongée est apparue dans les années 1960. Elle a d'abord été prescrite aux patients les plus difficiles du fait de leur symptomatologie (notamment symptômes positifs, troubles du comportement, auto ou hétéroagressivité), mais aussi de leur évolution défavorable (nombreuses rechutes, réhospitalisations), souvent en rapport avec l'interruption du traitement per os (les causes les plus souvent retrouvées étant l'oubli ou le déni de la pathologie et de la nécessité de traitement). Si tout le monde s'accorde à reconnaître l'intérêt d'un traitement à action prolongée par rapport à l'observance du traitement, mais aussi par rapport à une meilleure efficacité et à une meilleure tolérance du fait des taux plasmatiques plus stables, il n'empêche qu'ils restent relativement sous-prescrits, en France comme dans les autres pays, malgré leur intérêt pour maintenir les patients en ambulatoire. Des études réalisées depuis les années 1970 ont montré la supériorité des formes injectables par rapport aux formes orales (21, 22). Les effets positifs ont été répertoriés, les causes d'interruption des soins ont été soigneusement étudiées. L'impact de ces interruptions, la multiplication des rechutes qui va avec, les réhospitalisations, leur cortège de troubles cognitifs, d'inconvénients pour la réinsertion (voire la désinsertion socio-professionnelle qui s'ensuit), et leur coût financier (direct et indirect) sont régulièrement décrits dans nombre d'études et de méta analyses (23). Pour autant, la controverse reste quasiment inébranlée et curieusement, elle tient souvent plus aux soignants qu'aux patients (24, 25, 26). Les soignants reprochent régulièrement à ces injections leur caractère « coercitif », confondant souvent les injections réalisées lors des états aigus dans des conditions parfois délicates, avec ces injections programmées à intervalle régulier, à des

patients stabilisés à qui on a expliqué leur maladie et la nécessité d'un traitement au long, voire au très long cours. Les phénomènes douloureux au point d'injection, autre objet de controverse, ont aussi fait l'objet d'études, et il a été prouvé qu'ils sont très peu nombreux et marginaux. Les antipsychotiques atypiques per os, qui ont fait la preuve de leur efficacité, mais aussi de leur interruption inexorable par les patients, en grande partie du fait de la chronicité de la maladie elle-même (qui fait que le patient, tôt ou tard, dès après sa sortie d'hospitalisation ou après plusieurs rechutes, arrête son traitement). Un certain nombre de cliniciens se sont penchés sur les problèmes d'observance, d'adhésion au traitement et aux soins (6, 23, 27). Des études, nombreuses, montrent l'intérêt de la forme injectable à action prolongée, les critères retenus étant souvent ceux de la réhospitalisation et de ses inconvénients, mais aussi de l'évolution déficitaire et de la désinsertion qui s'ensuit (28, 29). Ce phénomène pourra être réévalué lorsque le choix sera donné d'injection d'antipsychotiques atypiques à un rythme mensuel ou de quinzaine. Il existe aussi, actuellement, des études montrant que des patients jeunes, traités au plus tôt par antipsychotique à action prolongée, c'est-à-dire dès les premiers accès de la maladie, et après stabilisation, expriment eux-mêmes leur souhait de poursuivre ce type de traitement afin d'être traités le mieux possible, le plus tôt possible, et le plus longtemps possible (sans risque d'oubli ou d'interruption progressive) (30, 31). Ce n'est donc pas seulement aux patients les plus difficiles, mais aussi aux patients jeunes en âge et dans la maladie, qu'il faudrait prescrire ce type de traitement, sans attendre la multiplication des rechutes source de diminution d'activité, ni le développement de troubles cognitifs, et en profitant, au contraire, de leur effet neuroprotecteur.

Trois conditions semblent essentielles :

- favoriser la psychoéducation des patients et de leur entourage concernant la pathologie, son évolution, les possibilités thérapeutiques et l'organisation des soins ;

- former les soignants et renforcer l'interactivité soignants-soignés autour du traitement, en utilisant le moment de l'injection comme moment privilégié d'échange autour des soins ;

- mais aussi développer la conviction des prescripteurs, car c'est sur elle que repose la possibilité et la qualité du traitement.

Cet article nous a donné l'occasion d'évoquer le suivi des patients compliqués, qui sont souvent en situation de précarité, voire de rejet de soins du fait de l'importance de leur pathologie (stigmatisation, exclusion, désinsertion, symptomatologie bruyante, addictions), mais aussi la prescription de certains traitements qui ont pu inquiéter du fait des difficultés de leur prescription ; on s'aperçoit qu'il s'agit souvent de craintes, voire de préjugés, fondés sur des difficultés bien réelles, qu'il faut apprendre à bien connaître pour les maîtriser et les optimiser : du coup, l'utili-

sation de molécules souvent novatrices, associée à un nouveau savoir-faire, peut permettre et faire progresser certaines prises en charge difficiles, et par là améliorer le pronostic d'un certain nombre de patients. Pour autant, la conviction des soignants est capitale, les patients et leur entourage étant plus à même d'accepter et de suivre un traitement qui leur a été bien expliqué, avec ses avantages et ses inconvénients pour une maladie dont on leur a donné les informations les plus complètes et les plus rigoureuses, en s'aidant des moyens actuels de la psychoéducation et de la réhabilitation psychosociale⁽³²⁾. La difficulté rencontrée par les soignants quant à la dispensation d'un traitement (examens complémentaires, ex : lithium, clozapine ; injection réservée à l'hôpital, ex : Zypadhera; surveillance stricte, ex : sismothérapie...) sont souvent repérés par les patients comme un complément relationnel utile à leur prise en charge. La « protocolisation », et plus simplement le respect des exigences de prescription peuvent être utilisés pour favoriser l'interaction soignants-soignés et par là optimiser l'observance⁽³³⁾ : ce qui était inquiétant peut ainsi devenir facilitateur. ■

A. Viala*

*Psychiatre des hôpitaux, service su Dr. Vacheron, Hôpital Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris.

Bibliographie

- 1) KOEKKOEK B., Van MEIJEL B., HUTSCHEMOEKENS G., *Difficult patients*, in *Mental health care: a review*, Psychiatr Serv 2006, 57, 795-802.
- 2) SWANSON J.W., SWARTZ M.S., Van DOM R.A. et al., *A national study of violent behaviour in persons with schizophrenia*, Arch Gen Psychiatry 2006, 63, 5, 490-9.
- 3) VOLAVKA J., LASKA E., BAKER S. et al., *History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analysis based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders*, Br J Psychiatry 1997, 171, 9-14.
- 4) KEITH S.J., KANE J.M., *Partial compliance and patients consequences in schizophrenia: our patients can do better*, J Clin Psychiatry 2003, 64, 11, 1308-15.
- 5) WEIDEN P.J., KOZMA C., GROGG A. et al., *Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia*, Psychiatric Serv 2004, 55, 8, 886-91.
- 6) KANE J.M., *Treatment Adherence and long-*

term outcomes, CNS Spectr. 2007, 12, 10, suppl 17, 21-26.

- 7) AYUSO-GUTIERREZ J.L., Del RIO VEGA J.M., *Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia*, Schiz Res. 1997, 28, 199-206
- 8) LOO H., ZARIFIAN E., *Limites d'efficacité des chimiothérapies. Rapport de thérapeutique*, Congrès de neurologie et de langue française 75^{ème} session, Limoges 1977, 177.
- 9) VANELLE J.M., BROCHIER T., *Les schizophrénies résistantes : aspects cliniques et thérapeutiques*, Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française, 1994, Masson.
- 10) NGUIMFACK P., *Evaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques*, Ann Med Psychol 2004, 162, 441-52.
- 11) KANE J.M., HONIGFELD G., SINGER T., MELTZER H., *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. A doubleblind comparison with chlorpromazine*, Arch Gen Psychiatry 1988, 45, 9, 789-96.
- 12) BRENNER H., DENKER S.J., GOLDSTEIN M. et al., *Defining treatment refractoriness in schizophrenia*, Schizophr Bull 1990, 16, 551-61.
- 13) ELIZAGARATE E., SANCHEZ P., *Schizophrénie résistante : stratégies thérapeutiques. Les Dangers*, Ed John Libbey Eurotext, mai 2004, 317-324.
- 14) MARDER S.R., *An approach to treatment resistance in schizophrenia*, Br Psychiatry 1999, 174, suppl 37, 19-22.
- 15) DRATCU L., GRANDISON A., MacKAY G., *Clozapine-resistant Psychosis, smoking and caffeine: managing the neglected effects of substances that our patients consume every day*, Am J Therap 2007, 14, 314-18.
- 16) MELTZER H.Y., *An overview of the mechanism of action of Clozapine*, J Clin Psychiatry 1994, 55, suppl B, 47-52.
- 17) AYMARD N., VIALA A., BALDACCI C., et al., *Pharmacoclinical strategy in neuroleptic resistant schizophrenic patients treated by Clozapine: clinical evolution, concentration of plasma and red blood cell Clozapine and Desmethylclozapine, whole blood serotonin and tryptophan*, Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr 1999, 23, 25-41.
- 18) SPINA E., AVENOSO A., FACCIOLA G. et al., *Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics*, Psychopharmacology 2000, 148, 83-89.
- 19) LIEBERMAN J.A., SAFFERMAN A.Z., POLLACK S et al., *Clinical effects of Clozapine in*

chronic schizophrenia response to treatment and predictors of outcome, Am J Psychiatry 1994, 151, 1744-52.

- 20) McEVOY J.P., LIEBERMAN J.A., STROUP T.S. et al., *Effectiveness of Clozapine versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior antipsychotic treatment*, Am J Psychiatry 2006, 163, 600-10.
- 21) SCHOOLER N.R., *Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics*, J Clin Psychiatry 2003, 64, suppl 16, 14-17.
- 22) NASRALLAH H.A., *The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era*, Acta Psychiatr Scand. 2007, 115, 260-67.
- 23) PALAZZOLO J., *Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie : des neuroleptiques classiques aux APAP*, Ann Med Psychol 2009, 167, 308-17.
- 24) PATEL M.X., NIKOLAOU V., DAVID A.S., *Psychiatrist's attitude to maintenance medication for patients with schizophrenia*, Psychol Med. 2003, 33, 1, 83-9.
- 25) PATEL M.X., De ZOYSA N., BAKER D. et al., *Antipsychotic depot medication and attitudes of community psychiatric nurses*, J Psychiatr Ment Health Nurs, 2005, 12, 2, 237-44.
- 26) HERES S., HAMANN J., KISSLING W., LEUCHT S., *Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication*, J Clin Psychiatry 2006, 67, 12, 1948-5.
- 27) VACHERON MN, CAROLI F., *Un traitement au long cours d'efficacité constante : quels moyens ?* Nervure J Psy 2007, 20, 5, 17-19.
- 28) MULLER N., *Mechanisms of relapse prevention in schizophrenia*, Pharmacopsychiatry 2004, 37, suppl 2, 141-47.
- 29) VIALA A., CORNIC F., BENAMOR C. et al., *A descriptive, open-label, long-term follow-up survey of psychotic patients receiving risperidone long-acting injectable: preliminary results*, Int J Psychiatry Clin Pract 2009, 13, 2, 138-46.
- 30) LLORCA P.M., *Indications des NAP : précoces ou tardives ?* L'Encéphale 2008, suppl 6, 232-6.
- 31) BUIS C., GOURION D., VAIVA G., *Etat des lieux des recommandations pour l'utilisation des APAP*, L'Encéphale 2009, suppl 3, 91-95.
- 32) GIRAUD-BARO E., VIDON G., LEGUAY D., *Soigner, réhabiliter : pour une reformulation de l'offre de soins et de services*, Inf Psy 2006, 82, 4, 281-5.
- 33) LEUCHT S., *Treatment optimization in schizophrenia through active patient management-proceedings from two European consensus meetings*, Acta Psychiatr Scand 2009, 119, suppl 438, 5-6.