# Les schizophrénies

Psychose : altération grave de la personnalité => perte du contact avec la réalité.

# Contexte historique

**Bénédicte Augustin Morel** (1809-1873) : **“Démence précoce”** (théorie de la dégénérescence)

**Emile Kraepelin** (1856-1914) : **“Dementia Praecox” (1896)**
maladie unique pouvant se présenter sous trois formes clinique:
• **l’hébéphrénie**, marquée par un comportement désorganisé et incongru,
• **la catatonie**, caractérisant une personne alternativement négativiste et immobile, agitée et incohérente,
• **la démence paranoïde**, dominée par le délire de persécution et de grandeur.
Le critère discriminatif essentiel de la démence précoce est **évolutif** car aboutissant fréquemment à un état d'affaiblissement psychique (détérioration affectivo-cognitive).

**Eugène Bleuler** (1857-1939) : **“Schizophrénie” (1911)**
*"schizo" vient du grec et signifie séparer et "phrên" veut dire esprit*
Psychose caractérisée par la séparation (dissociation) de certaines fonctions psychiques. Le déficit primaire serait le **trouble des associations,** les manifestations productives (délire, hallucination, agitation) seraient secondaires.

# Approche descriptive : phase aigue

1- Les **hallucinations** sont une distorsion des perceptions des sens. Le plus souvent, le schizophrène entend des voix qui le tourmentent, le font souffrir. Elles peuvent l'accuser, lui donner des ordres, le contrôler, le menacer…

2- Le **délire** consiste en une modification du raisonnement qui amène à une conviction fausse. En quelque sorte, le délire est une théorie qui explique le monde inquiétant et angoissant dans lequel le schizophrène est plongé. Par exemple, l'individu peut être convaincu qu'il est persécuté, en danger, qu'on veut le tuer, ou qu'il est responsable des malheurs dans le monde.

3- La **perturbation de la logique de la pensée** se manifeste par un langage incompréhensible, avec des associations d'idées décousues.

**4- comportement :**
repli sur lui-même, comportement désorganisé.

# Approche descriptive : phase chronique

Après contrôle de la phase de psychose aiguë, 80 % des schizophrènes souffrent de symptômes chroniques, qui constituent en fait l'absence d'un comportement adapté aux circonstances :

- Manque d'expression des émotions, visage fixe, discours monotone.

- Difficulté à maintenir une conversation, réponses brèves.

- Manque d'intérêt, d'énergie, de persistance à effectuer une activité.

- Perte de plaisir dans les loisirs, perte d'intérêt pour des activités sociales ou sexuelles, difficulté à nouer des relations intimes.

- Difficulté à se concentrer, à écouter un long film, à maintenir une lecture.

Ces symptômes peuvent produire un handicap chez le schizophrène. Si celui-ci veut reprendre son travail ou ses études, il s'apercevra avec douleur qu'il n'a plus l'endurance ni la concentration qu'il possédait auparavant.

# Approche clinique française

La schizophrénie est définie comme une psychose chronique.

Le diagnostic repose sur la présence
1- d'un "syndrome dissociatif"
(rupture de l'unité psychique provoquant un relachement des associations affectant la vie relationnelle et mentale [intellectuel, affectif, comportement])

=> discordance (association de pensées et d'affects incompatibles)

=> incohérence et morcellement de la vie psychique.

2- associé ou non à un "délire paranoïde" : flou et non systématisé
(hallucinations, idées délirantes [automatisme mental, syndrome d'influence])

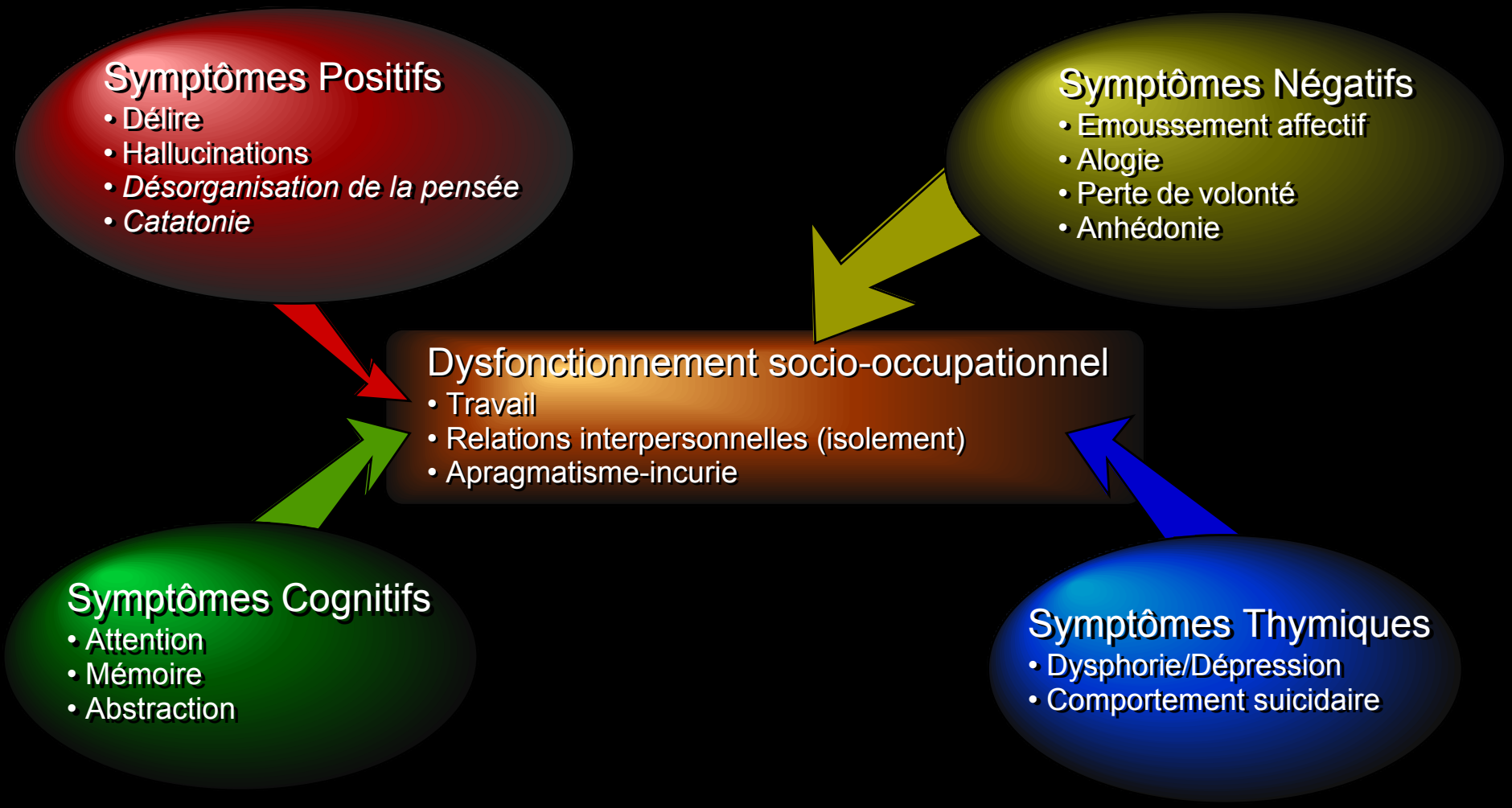
Classiquement l'évolution de la schizophrénie est déficitaire.

# Approche clinique anglo-saxonne

Les analyses factorielles suggèrent un minimum de 3 facteurs :
1- les symptômes négatifs
(ou *déficitaires*: émoussement et retrait affectif, alogie, perte de volonté),
2- les symptômes positifs
(ou *productifs*: hallucinations, idées délirantes, agitation, troubles des associations)
3- et les symptômes désorganisés
(désorganisation des comportements [catatonie] et des pensées [incohérences]).

Pour porter le diagnostic de schizophrénie (DSM-IV):
- durée de la symptomatologie > 6 mois
- exclusion d'un trouble schizofaffectif
- exclusion d'une affection médicale/générale

# Schizophrénie : « Clusters » syndromiques



# Formes cliniques (nosologie française)

1- simple prédominance de signes négatifs
2- paranoïde (prédominance de symptômes positifs, évolution par épisodes aboutissant à un appauvrissement progressif )
2- hébéphrénique (prédominance de dissociation et d'autisme)
3- catatonique (négativisme et catalepsie)
*forme hébéphréno-catatonique*
4- dysthymique (évolution périodique d'épisodes délirants aigus et de troubles bipolaires <=> PSA)
5- héboïdophrénie (association de symptômes schizophréniques et psychopathiques)
6- pseudo-névrotique (association de symptômes schizophréniques et de symptômes névrotiques [formes pseudo-hystérique, pseudo-phobique, pseudo-obsessionnelle])

# Sous-types de schizophrénie (DSM-IV, ICD-10)

La classification du DSM-IV distingue 5 types de schizophrénie :
1- paranoïde (prédominance de symptômes positifs)
2- désorganisé (prédominance de symptômes désorganisés et négatifs; *forme hébéprénique de l'ICD-10*)
3- catatonique (négativisme et catalepsie)
4- indifférencié (associant à des degrés divers des signes des 3 formes ci-dessus)
5- et résiduel (forme atténuée; stade chronique prédominance de signes négatifs).

Dans l'ICD-10 sont ajoutées à la liste :
6- la schizophrénie simple (d'installation progressive avec prédominance de signes négatifs; ressemble à la "forme résiduelle")
7- et la dépression post-schizophrénique (symptômes dépressifs au premier plan, au décours d'une schizophrénie).

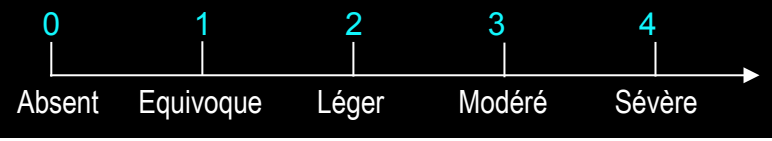
Le passage d'une catégorie de schizophrénie à une autre s'observe au cours de l'évolution d'un patient.

# Schizophrénie selon le DSM-5 *(2013)*

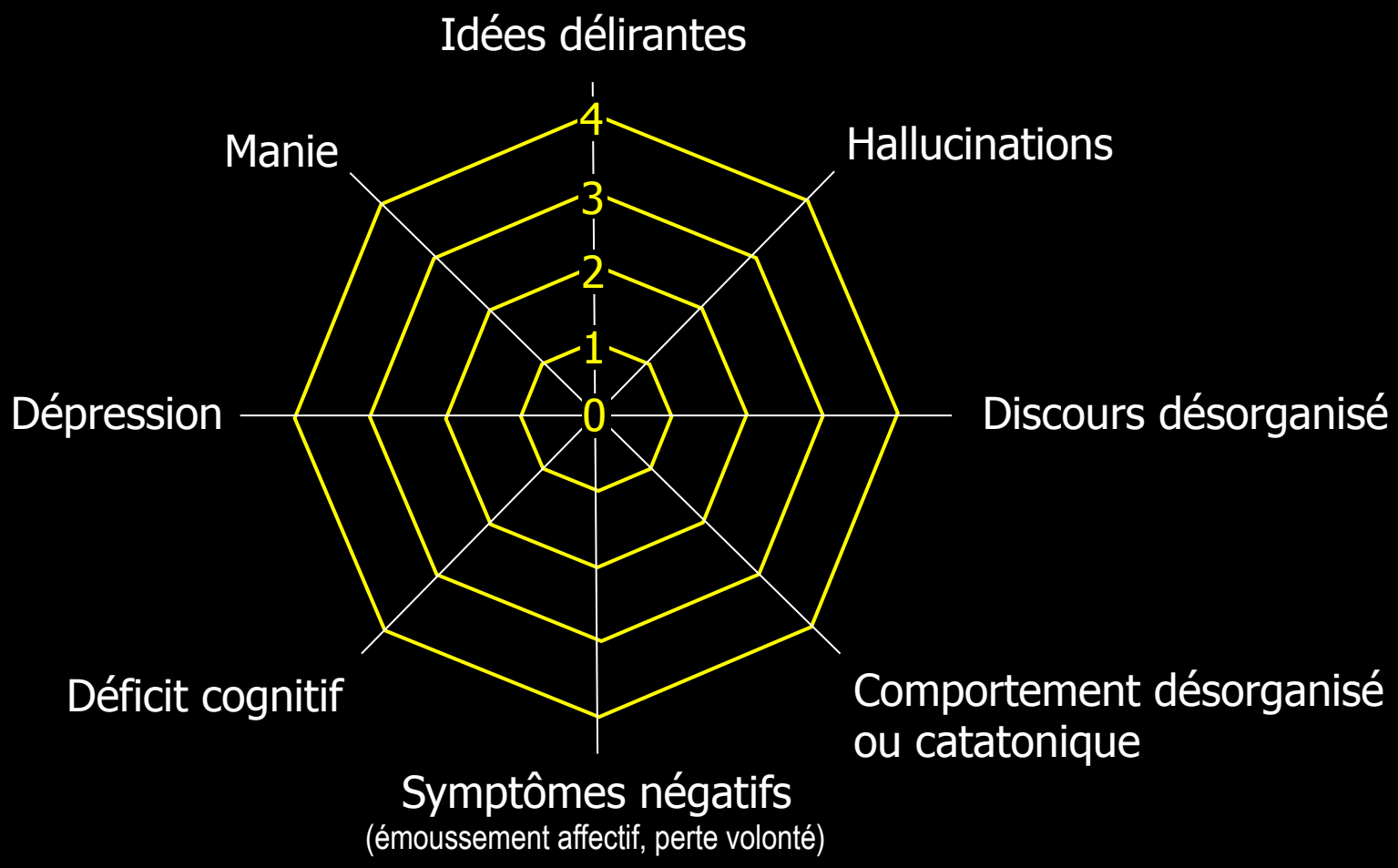
Absence de formes cliniques

- Critères cliniques (2 ou plus) présence > 6mois :
  - idées délirantes
  - hallucinations
  - discours désorganisé (incohérences ou déraillements fréquents)
  - comportement désorganisé ou catatonique
  - symptômes négatifs (émoussement affectif, perte volonté [aboulie])

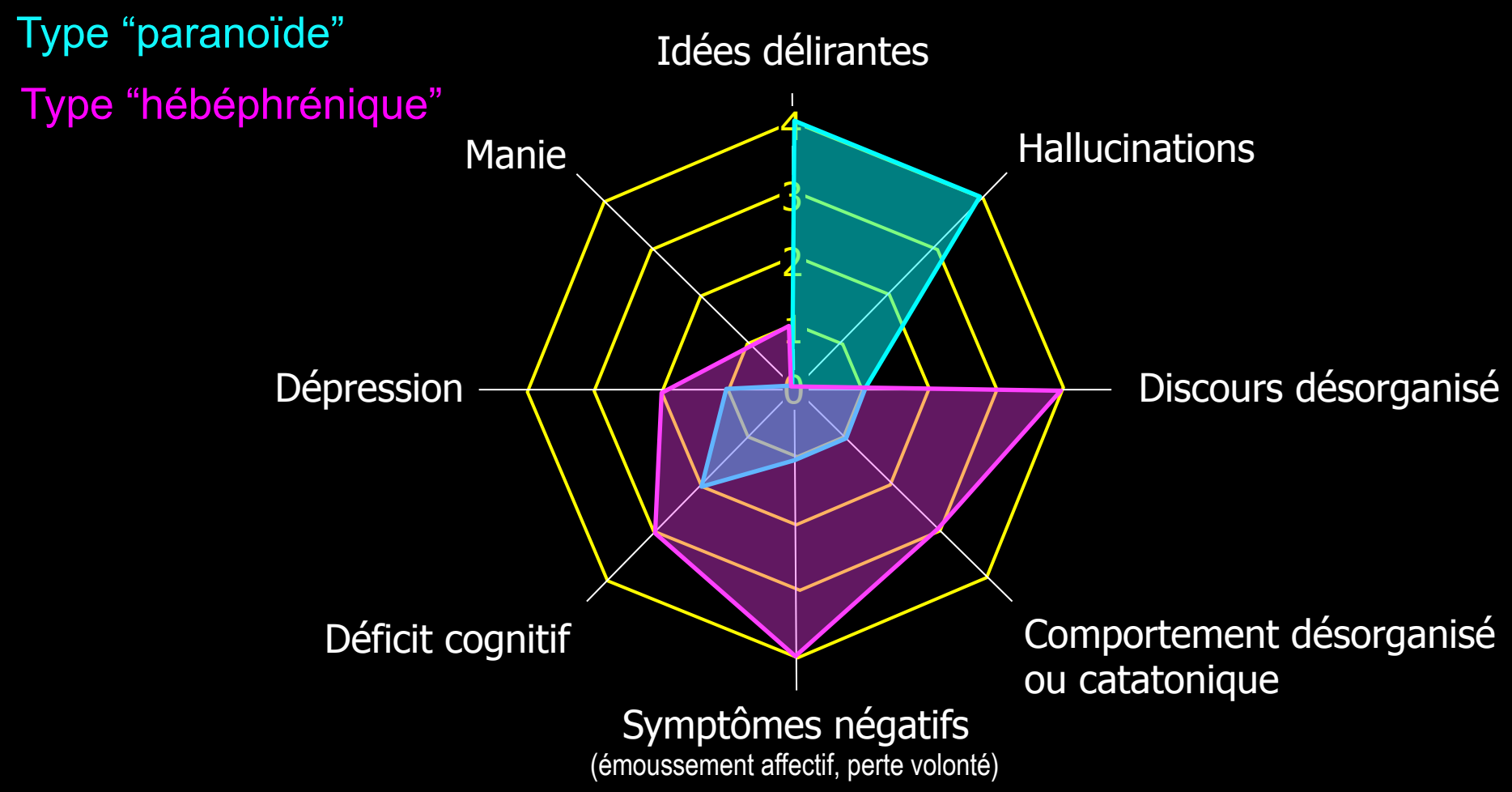
- Spécifications:
  - décrivant l'évolution:
    - 1er épisode (actuellement : aigu, en rémission partielle/complète)
    - épisodes multiples (actuellement : aigu, en rémission partielle/complète)
    - continu
  - avec ou sans catatonie
  - sévérité (chaque critère clinique peut être côté) : approche dimentionnelle



# Cotation des dimensions de la sévérité des symptomes psychotiques (DSM-5)



# Cotation des dimensions de la sévérité des symptômes psychotiques (DSM-5)



# Épidémiologie (I)

Selon les études, 0.5 à 1.5 % de la population souffre de schizophrénie.

La maladie survient en moyenne quelques années plus tard chez la femme, avec la première décompensation en moyenne à l'âge de 25 ans, par comparaison à 23 ans chez l'homme.

=> *rôle protecteur des oestrogènes ?*

- En général l'évolution est meilleure chez la femme que chez l'homme (prédominance de symptômes négatifs)
- Les troubles schizophréniques tardifs (entité contestable) surviennent surtout chez la femme après la ménopause.

90% des patients traités sont âgés de 15 à 55 ans.

La moitié des schizophrènes seulement sont traités.

# Épidémiologie (II)

Pathologies somatiques associées:
- 80% des patients ont une pathologie somatique concomitante
- 50% sont non diagnostiquées

Suicide:
- 15% des patients meurent par suicide
- 50% des patients font une tentative de suicide dans leur vie

Utilisation et abus de substances:
- tabagisme : 75%
- abus d'alcool : 30 à 50%
- cannabisme : 15-25% (sous estimé) *(15-40%)*
- cocaïne : 5-10% *(idem pour opiacés)*

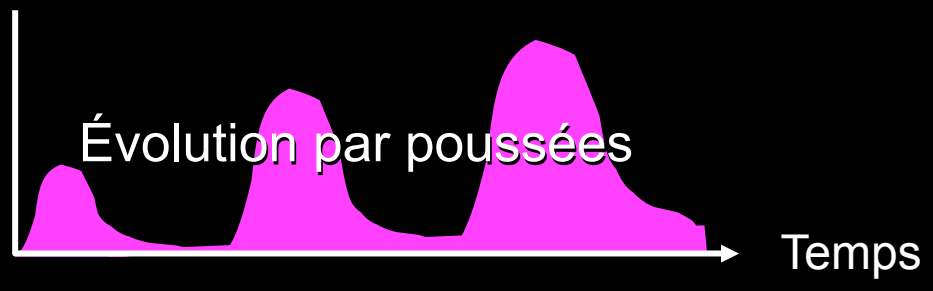
*=> facteur de mauvais pronostic*

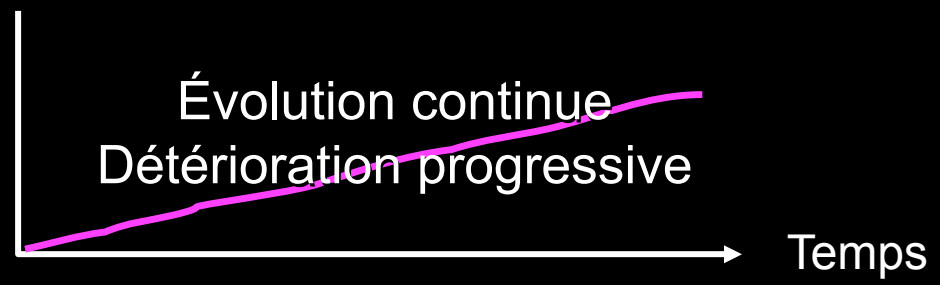
# Evolution (I)

Personnalité prémorbide (prodromes) :
- traits schizoïdes/schizotypiques
=> changement de personnalité à l'adolescence
*reconnu de façon rétrospective*

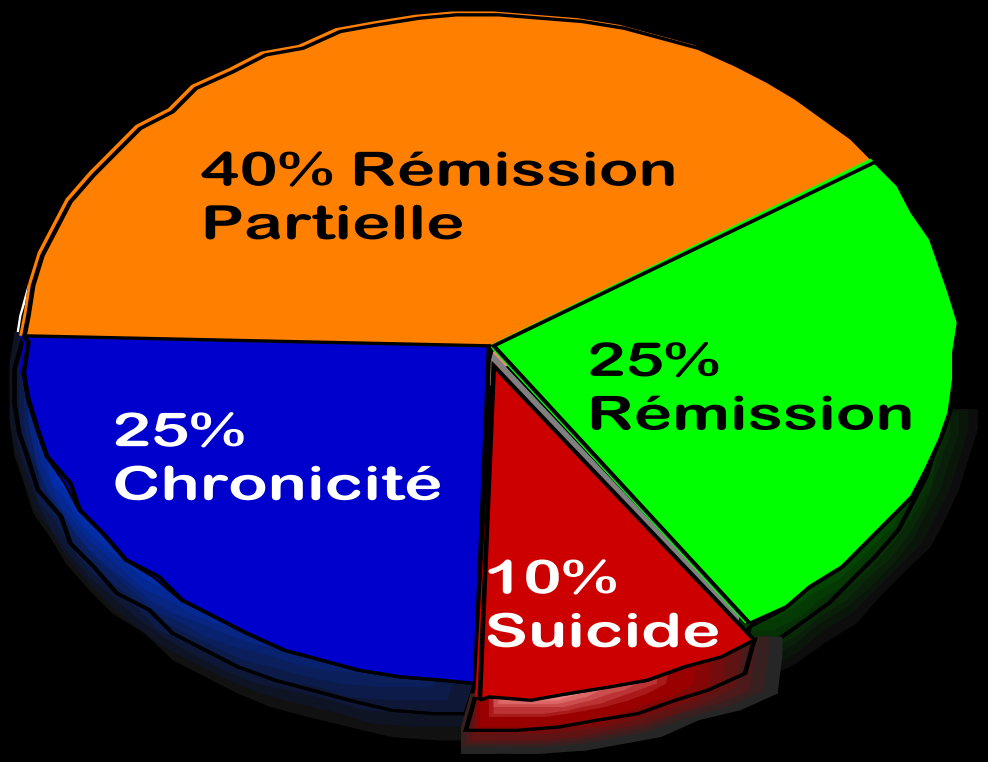
Premier épisode psychotique, souvent favorisé par :
- des modifications sociales/environnementales
- prises de substances, décès d'un proche

Après ce premier épisode:
- récupération progressive
- periode de fonctionnement quasi-normal
- les rechutes sont habituelles: exacerbations/rémissions
=> pas de retour au niveau fonctionnement initial



# Evolution (II)




**Bon pronostic**

- début tardif
- facteurs déclenchants évidents
- début aigu
- antécédents de bonne adapatation prémorbide
- symptômes thymiques (dépression)
- ATCD familiaux de troubles de l'humeur
- bon ancrage affectif (mariage)
- symptômes positifs

**Mauvais pronostic**

- début précoce
- absence de facteurs déclenchants
- début insidieux
- mauvaise adaptation prémorbide
- comportement d'isolement (autistique)
- ATCD familiaux de schizophrénie
- symptômes négatifs
- absence de rémission au bout de 3 ans
- nombreuses rechutes

# Traitement : principes généraux

*"Les Français ... enferment quelques fous dans une maison, pour persuader que ceux qui sont dehors ne le sont pas."*

*Charles de Secondat, baron de la Brède et de Montesquieu (1689-1755)*

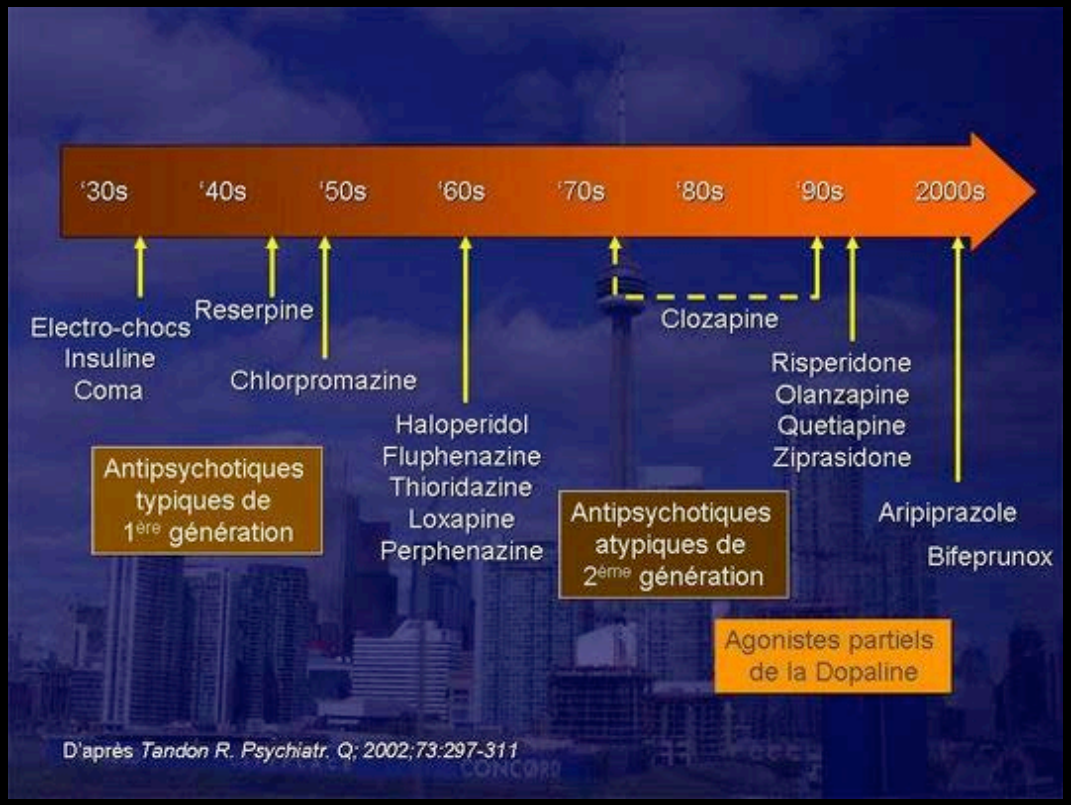
1- Non étiologique => Symptomatique "sur mesure"
- forme clinique
- critères pronostics

2- Pharmacologique et psychosocial
- traitements "antipsychotiques"
  1-symptômes cibles;
  2-efficacité dans le passé,
  3- durée suffisante [> 1 mois]
  4-dose minimale efficace
- traitements psychosociaux
  - psychothérapies,
  - thérapies "comportementales", "familiales"...

3- Hospitalisation : "temps de crise" *(notion de dangerosité)*
- bilan et équilibration du traitement
- definir le programme thérapeutique et le suivi post-hospitalier (ambulatoire/hôpital de jour)

*=> restituer une qualité de vie (socio-économique et affectif) et un "imaginaire non-délirant"*
*=> adhésion au programme thérapeutique (adapté en fonction de l'évolution) sur plusieurs années*

# Évolution des traitements des troubles psychotiques depuis les années 30



# Neuroleptiques “classiques”

*Delay et Denicker (1957)*

- Création d’un état d’indifférence affective
- diminution de l’agressivité et de l’agitation
- action réductrice des psychoses aigües et chroniques
- effets secondaires neurologiques et végétatifs
- action sous-corticale prédominante

→ Effets thérapeutiques indissociables des effets secondaires *(NL “typique”)*
Caractète “atypique” : peu d’effets secondaires neurologiques *(Clozapine-1959)*

# Classification des antipsychotiques
# Selon leur structure chimique

Neuroleptiques

**Phénothiazines aliphatiques:**
chlorpromazine (largactil®), lévomépromazine (nozinan®),
cyamémazine (tercian®), alimemazine (théralène®),
*triflupromazine (psyquil®)*
**Phénothiazines pipéridinées:**
pipotiazine (piportil®), periciazine (neuleptil®), *thioridazine (melleril®)*
**Phénothiazines pipérazinées:**
fluphénazine (*moditen®*, modécate®), perphénazine (*trilifan®*),
*thiopropérazine (majeptil®), triflupromazine (terfluzine®)*
**Thioxanthènes:**
clopenthixol (clopixol®), flupentixol (fluanxol®)
**Butyrophénones:**
halopéridol (haldol®), pipampérone (dipipéron®), droperidol (*droleptan®*),
*fluanisone (sédalande®)*
**Diphénylbutyl-pipéridine:**
pimozide (orap®, *opiran®*), penfluridol (*sémap®*)
**Benzamides substituées:**
amisulpride (solian®), sulpiride (dogmatil®), sultopride (*barnétil®*),
tiapride (tiapridal®).
**Dibenzodiazépines, dibenzothiazépines:**
clozapine (léponex®), loxapine (loxapac®).

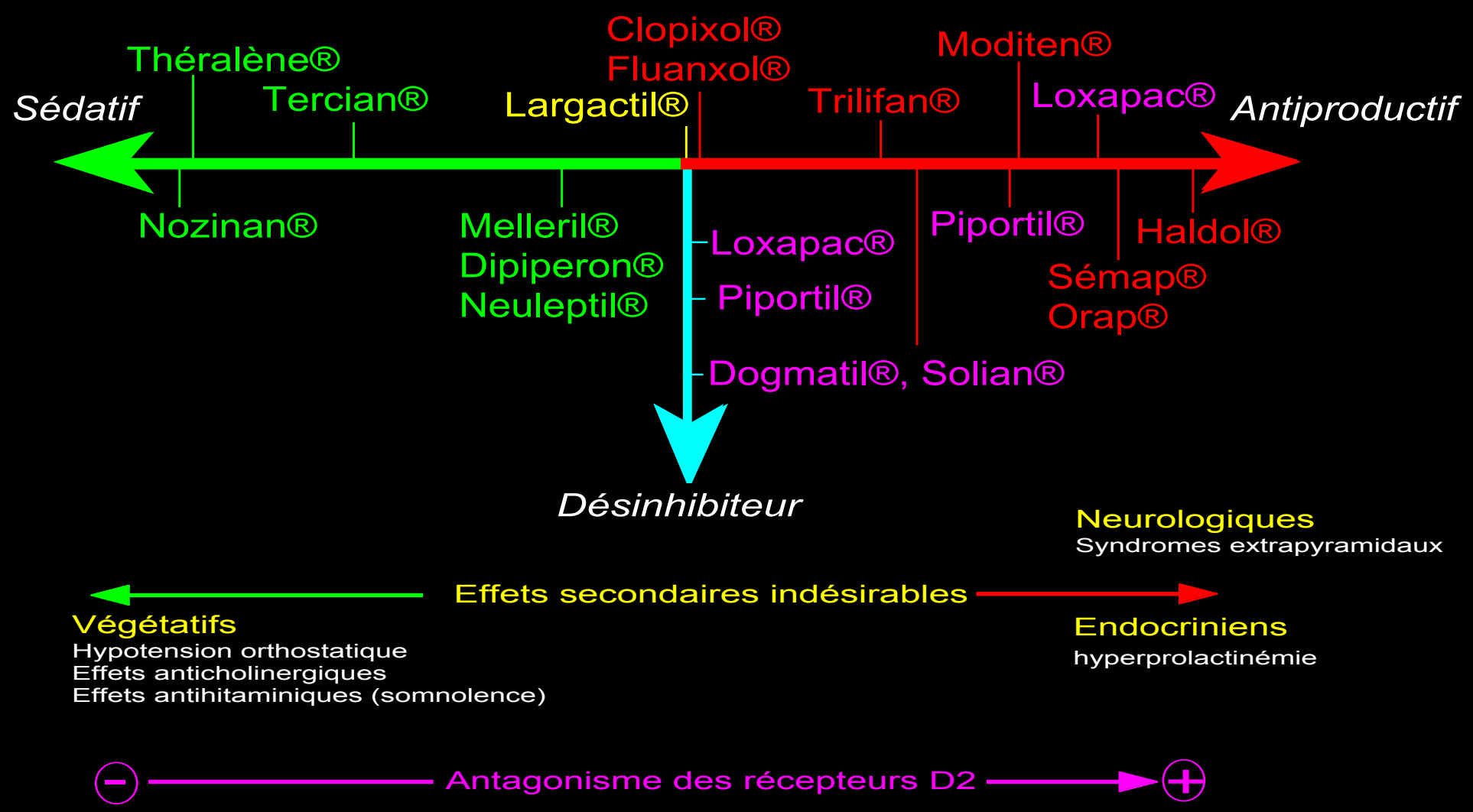
⇒ 1/3 des NL ne sont plus disponibles en 2016

En italique: arrêt commercialisation en France; NC: non commercialisé en France

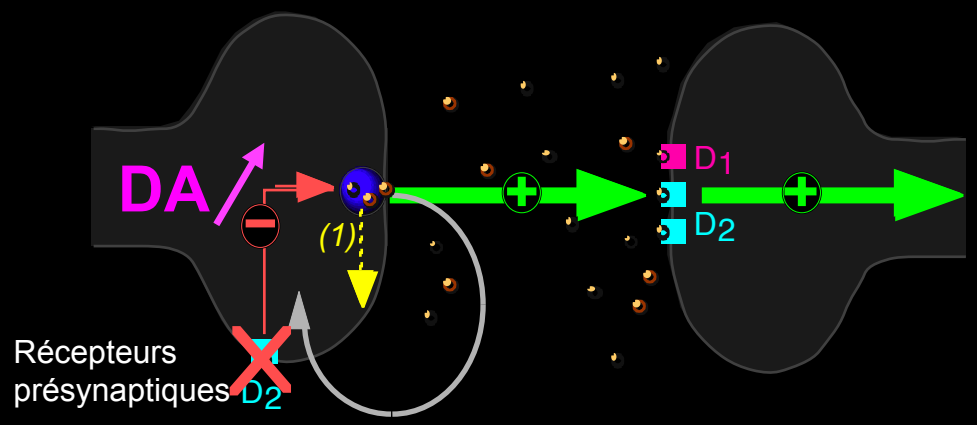
# Neuroleptiques d'action prolongée

| DCI – Noms® | Pic sérique | Demi-vie | Dose injectée | Intervalle IM | Etat d'équilibre |
|---|---|---|---|---|---|
| Décanoate Fluphénazine Modécate® | 48 h | 7-10 j | 25-150 mg | 2-4 semaines | 1 mois |
| Décanoate Flupentixol Fluanxol LP® | 7-17 j | 21 j | 20-300 mg | 2-3 semaines | 3 mois |
| Décanoate Zuclopenthixol Clopixol AP® | 3-7 j | 19-21 j | 100-400 mg | 2-3 semaines | 3 mois |
| Palmitate Pipotiazine Piportil L4® | 5-11 j | | 25-200 mg | 2-4 semaines | 1 mois |
| Décanoate Halopéridol Haldol Décanoas® | 2-9 j | 21 j | 50-300 mg | 2 semaines | 2-4 mois |

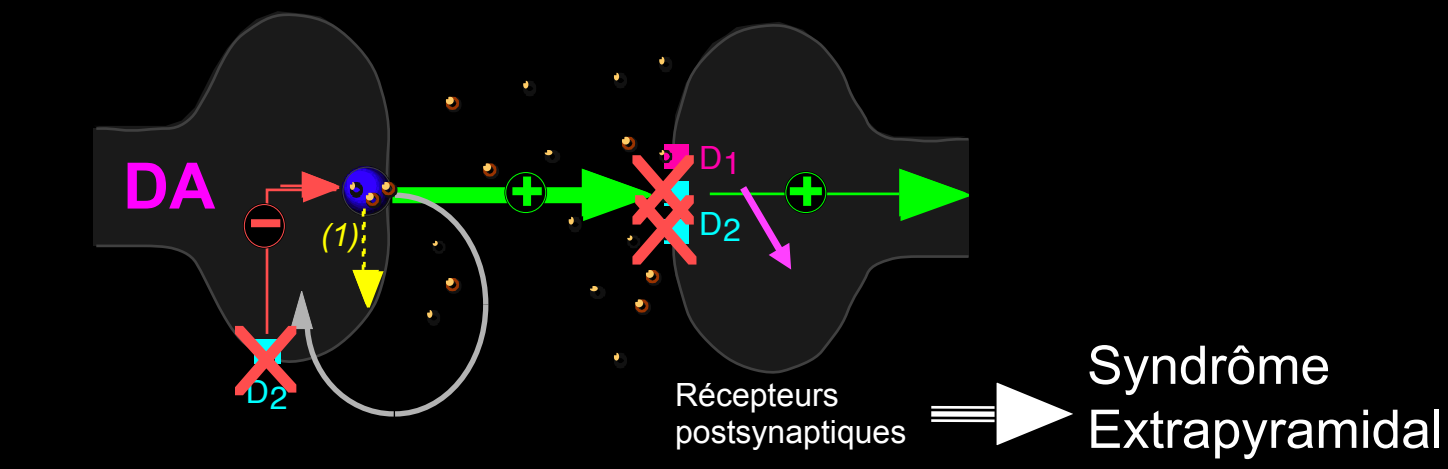
# Classification des neuroleptiques



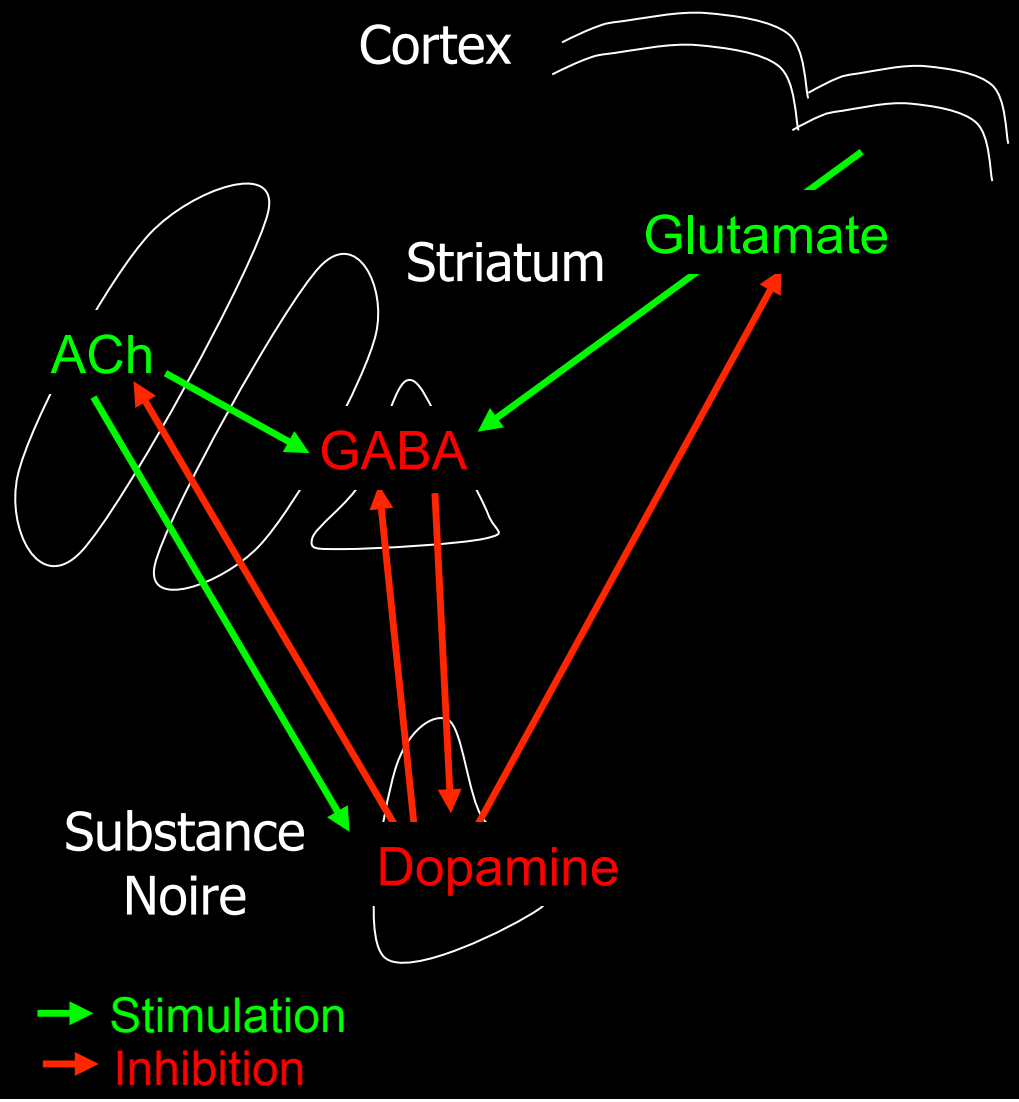
# Action “désinhibitrice”

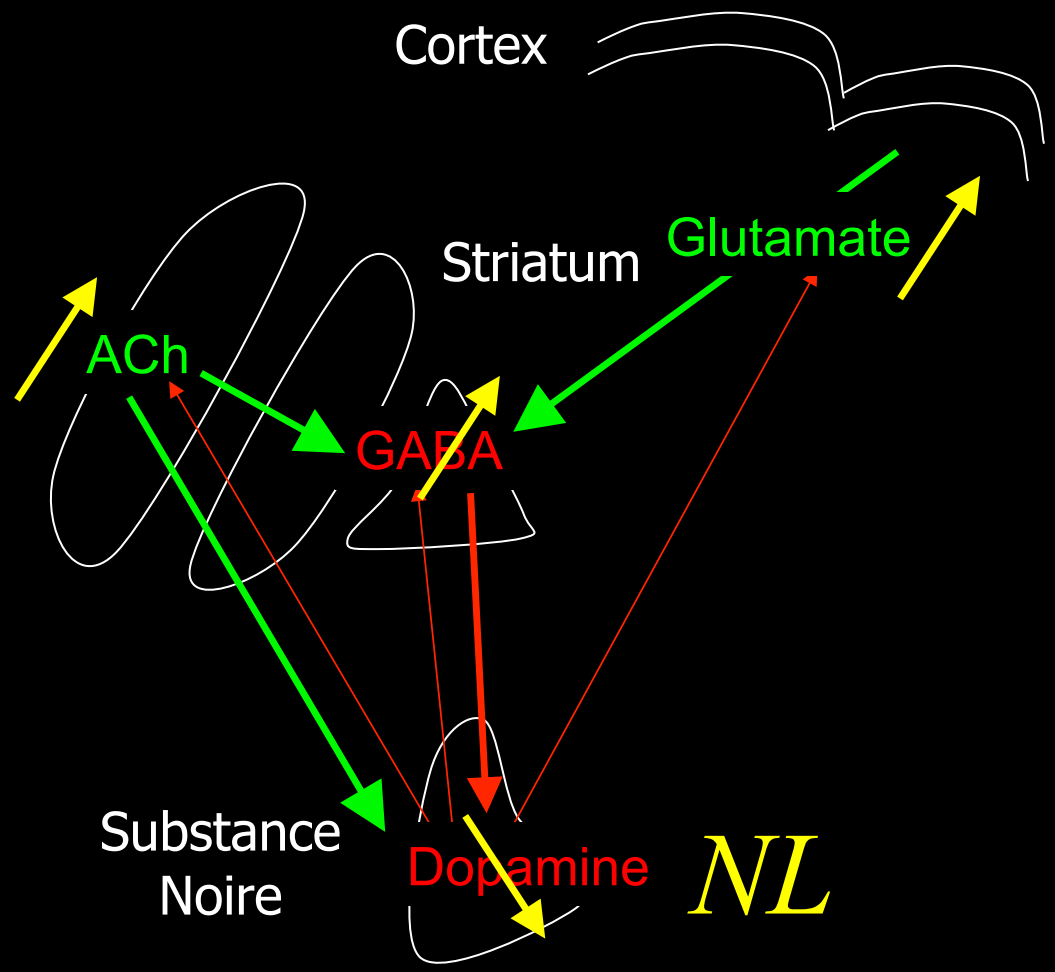



# Action “antidélirante”



# Antipsychotiques : Effets extrapyramidaux



# Syndrome malin des neuroleptiques

Fréquence : rare (0,5%) - Evolution fatale dans 20% des cas - Favorisé : adulte jeune, 1er traitement NL

## Clinique :

Hyperthermie (40-41°C), sueurs profuses
Tachycardie; labilité TA (HTA/hypoTA)
Troubles de conscience (confusion-coma)
Raideur extra-pyramidale, sialorrhée
Trismus, dysarthrie, mutisme-stupeur
Tachypnée, incontinence

## Biologie :

Rhabdomyolyse (CPK > 1000 U/L)
Leucocytose > 15000/$mm^3$
⬆ LDH, ⬆ transaminases
Acidose métabolique
Hypernatrémie
Insuffisance rénale

## Conduite à tenir : hospitalisation en réanimation

Arrêt des neuroleptiques
Traitement symptomatique (antalgiques, hydratation, refroidissement externe)
Traitement spécifique (agoniste DA [bromocriptine], dantrolène IV)

# Syndrome malin des neuroleptiques

Fréquence : rare (0,5%) - Evolution fatale dans 20% des cas - Favorisé : adulte jeune, 1er traitement NL

## Clinique :

Hyperthermie (40-41°C), sueurs profuses
Tachycardie; labilité TA (HTA/hypoTA)
Troubles de conscience (confusion-coma)
Raideur extra-pyramidale, sialorrhée
Trismus, dysarthrie, mutisme-stupeur
Tachypnée, incontinence

## Biologie :

Rhabdomyolyse (CPK > 1000 U/L)
Leucocytose > 15000/mm3
⬆ LDH, ⬆ trans
Acid

URGENCE MEDICALE

## Co ite à tenir : hospitalisation en réanimation

Arrêt des neuroleptiques
Traitement symptomatique (antalgiques, hydratation, refroidissement externe)
Traitement spécifique (agoniste DA [bromocriptine], dantrolène IV)

# Antipsychotiques : Effets végétatifs

- Adrénergiques ($\alpha_1$-lytique) :
  effet hypotenseur orthostatique et sédatif.

- Cholinergiques (antimuscarinique) :
  effet confusiogène
  et effet périphérique (oculaire, urinaire, digestif).

- Histaminergiques (anti-$H_{1/2}$) :
  sédation, hypotension, hyperphagie.

- Sérotoninergiques (anti-$5HT_{1/2AC}$) :
  hyperphagie, impuissance, hypotension.

# Intérêt des AP “atypiques”

- 30 à 35% de SCZ non-répondeurs aux NL “typiques” (Kane et Marder, 1993)

- les NL “typiques” sont peu efficaces - voire délétères - sur les symptômes négatifs et les déficits neurocognitifs (Lewander, 1994)

- les effets secondaires des NL “typiques” sont à l’origine d’une mauvaise observance thérapeutique et par conséquent d’un taux élevé de rechutes (Keks 1996)

=> les “guidelines” préconisent les AP “atypiques” en première intention

Frontière “NL/atypique”? Sulpiride/amisulpride, loxapine, thioridazine

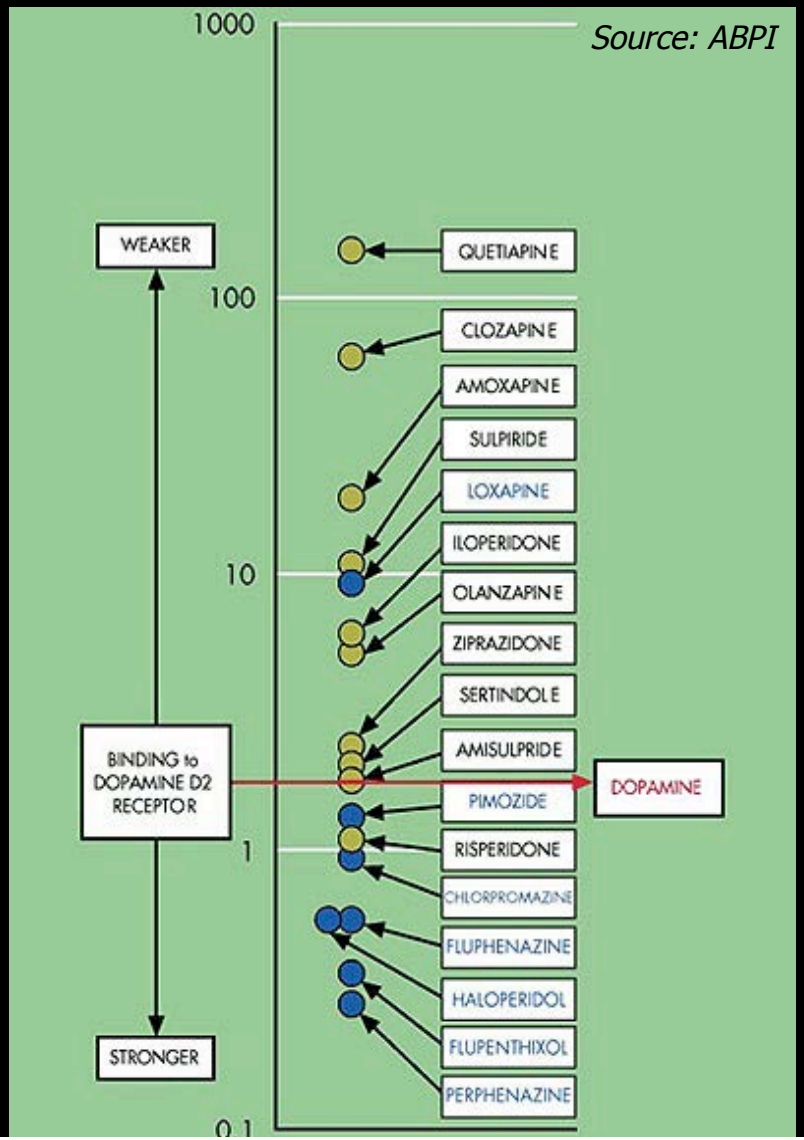
# Les antipsychotiques atypiques

| *Action antagoniste* | Dopamine (DA) | | | | Sérotonine (5-HT) | | | | Autres | | | Effets secondaires |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | 1A | 2A | 2C | 3 | Ach | $H_{1/2}$ | NA $\alpha_{1/2}$ | |
| Amisulpride<br>Solian® | | | | | | | | | | | | Hyperprolactinémie<br>Prise de poids<br>*Syndromes EP* |
| Clozapine<br>Leponex® | | | | | | | | | | | | Agranulocytose (1-2%)<br>Convulsions<br>Hypersialorrhée<br>Prise de poids |
| Risperidone<br>Risperdal® | | | | | | | | | | | | Hyperprolactinémie<br>*Syndromes EP* |
| Olanzapine<br>Zyprexa® | | | | | | | | | | | | Prise de poids<br>Sédation<br>HypoTA |
| Aripiprazole<br>Abilify® | | | | | | | | | | | | Insomnie, agitation<br>Sédation<br>HypoTA |

# Antipsychotiques (2ème génération) d'action prolongée

| DCI – Noms® | Pic sérique | Demi-vie | Dose injectée | Intervalle IM | Etat d'équilibre |
|---|---|---|---|---|---|
| Rispéridone<br>Rispéridone Consta® | 4-6 sem. | 4-6 j | 25-75 mg | 2 semaines | 6-8 sem. |
| Palmitate Palipéridone<br>Xéplion® | 13 j | 25-49 j | 25-150 mg | 4 semaines | 6-9 mois |
| Aripiprazole<br>Abilify Maintena® | 5-7 j | 30-46 j | 300-400 mg | 4 semaines | 4-6 mois |
| Olanzapine<br>Zypadhera® | | 30 j | 210-405 mg | 2-4 semaines | 3 mois |

# Affinité des antipsychotiques pour les récepteurs DA-$D_2$




- Le taux de survenue des syndromes extrapyramidaux augmente fortement quand l'occupation des récepteurs au niveau striatal dépasse les 80 %.

| | Olanzapine | Quetiapine | Risperidone | Ziprasidone |
|---|---|---|---|---|
| Dose moyenne administrée en mg/jour | 20,1 | 543,4 | 3,9 | 112,8 |
| Degré d'occupation des récepteurs D2 | 74 % | 21 % | 68 % | < 60 % |

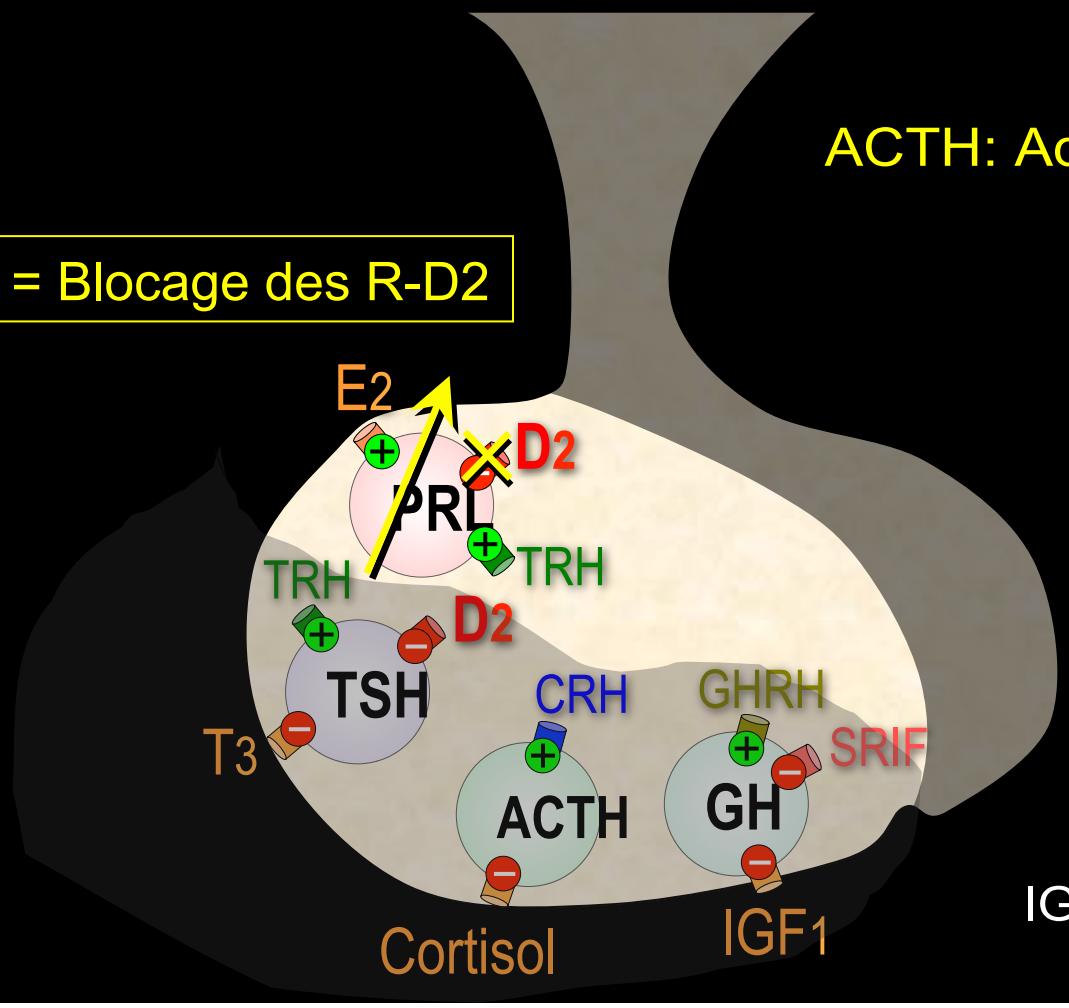
Mamo D et al. Am J Psychiatry 2004 ;161 :818-825
Liebermann et al. N Engl J Med 2005 ;353 :1209-1223

- Les relations entre degré d'occupation et efficacité sont par contre moins claires

# Effets endocriniens des antipsychotiques : Hyperprolactinémie

PRL: Prolactin
TSH: Thyrotropin
ACTH: Adrenocorticotropic hormone
GH: Growth hormone

NL = Blocage des R-D2

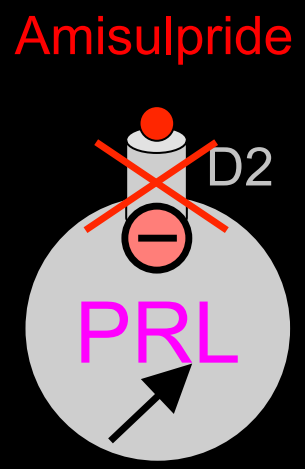


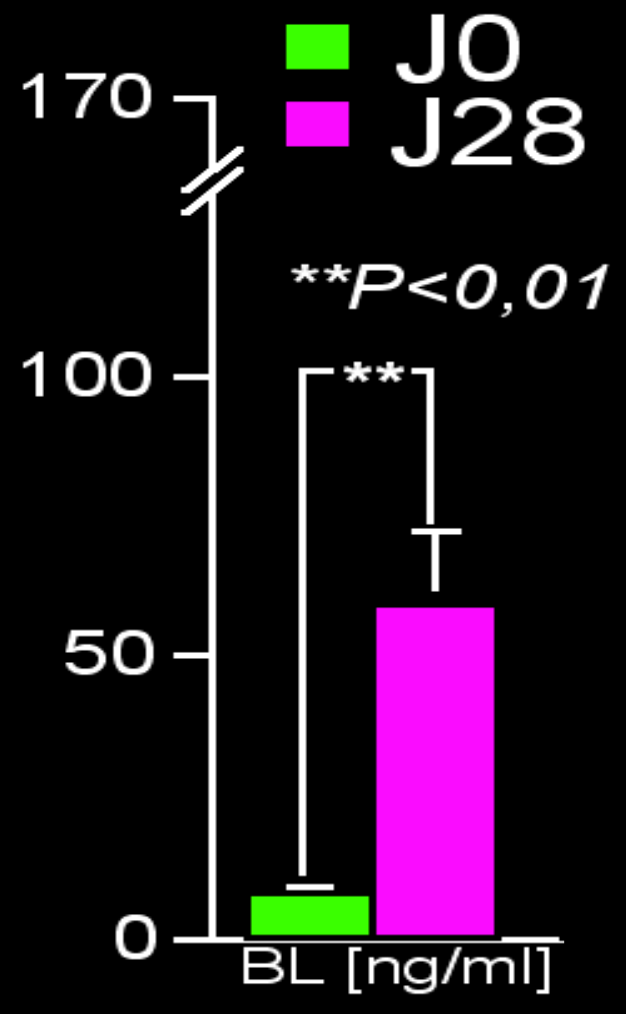

E2: Estrogens
T3: Triiodotyronine
SRIF: Somatostatin
IGF1: Insuline-like growth factor

# Effets de l'amisulpride sur la prolactine

*SCZ n=15*
*dose moyenne/j = 1,3±0,6 g*

Duval et al. Psychopharmacology 1993;110:177-180

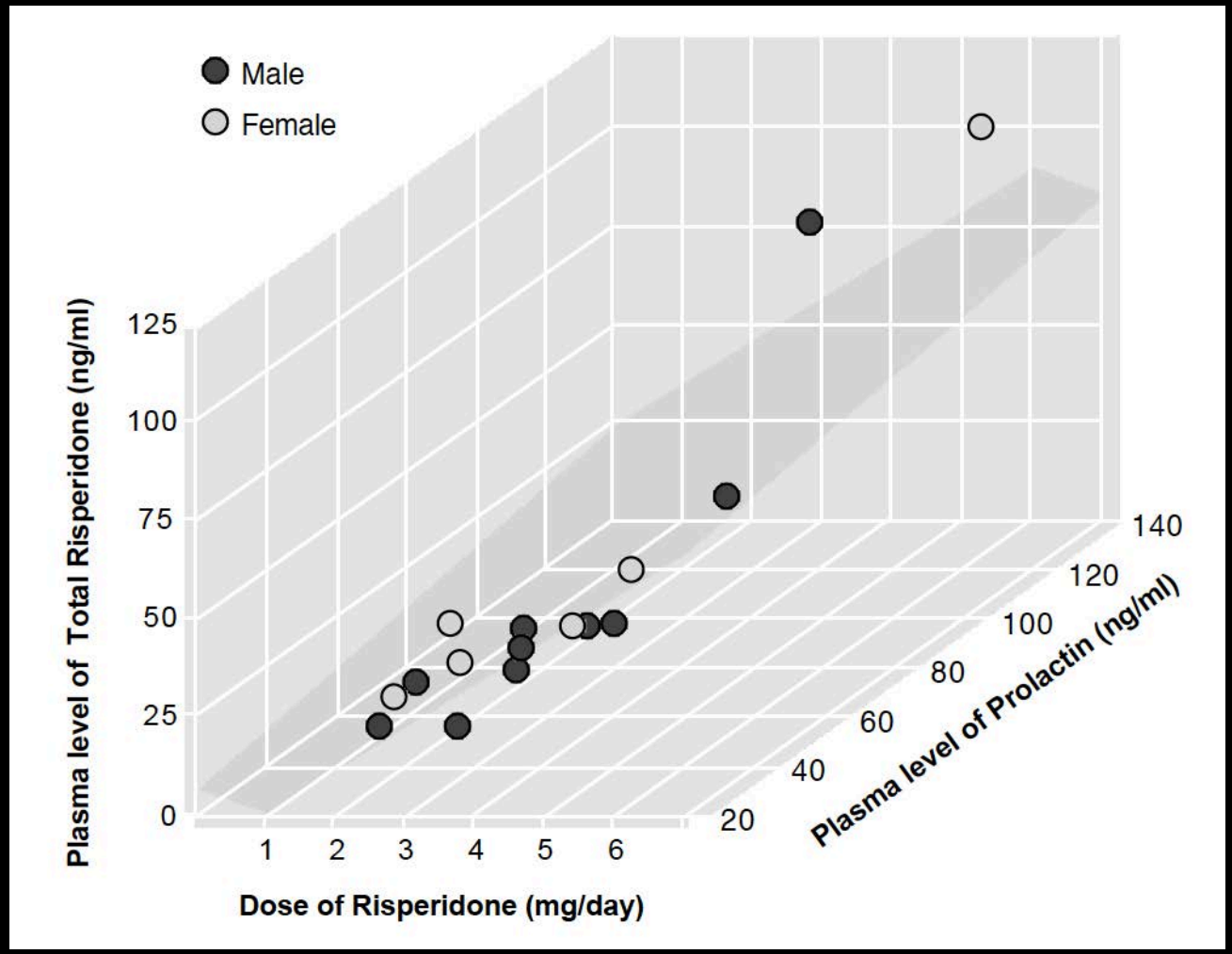


# Effets de la rispéridone sur la prolactine

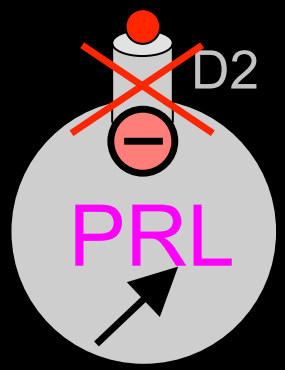
Duval, Guillon, Mokrani et al. Pychoneuroendocrinology 2008;33:255-259

16 adolescents
15,7±1,3 ans
10M/6F




PRL-dose :
r=.58, p<.02
PRL-RIS plasma :
r=.60, p<.02
PRL-9OH-RIS :
r=.54, p<.03

Risperidone



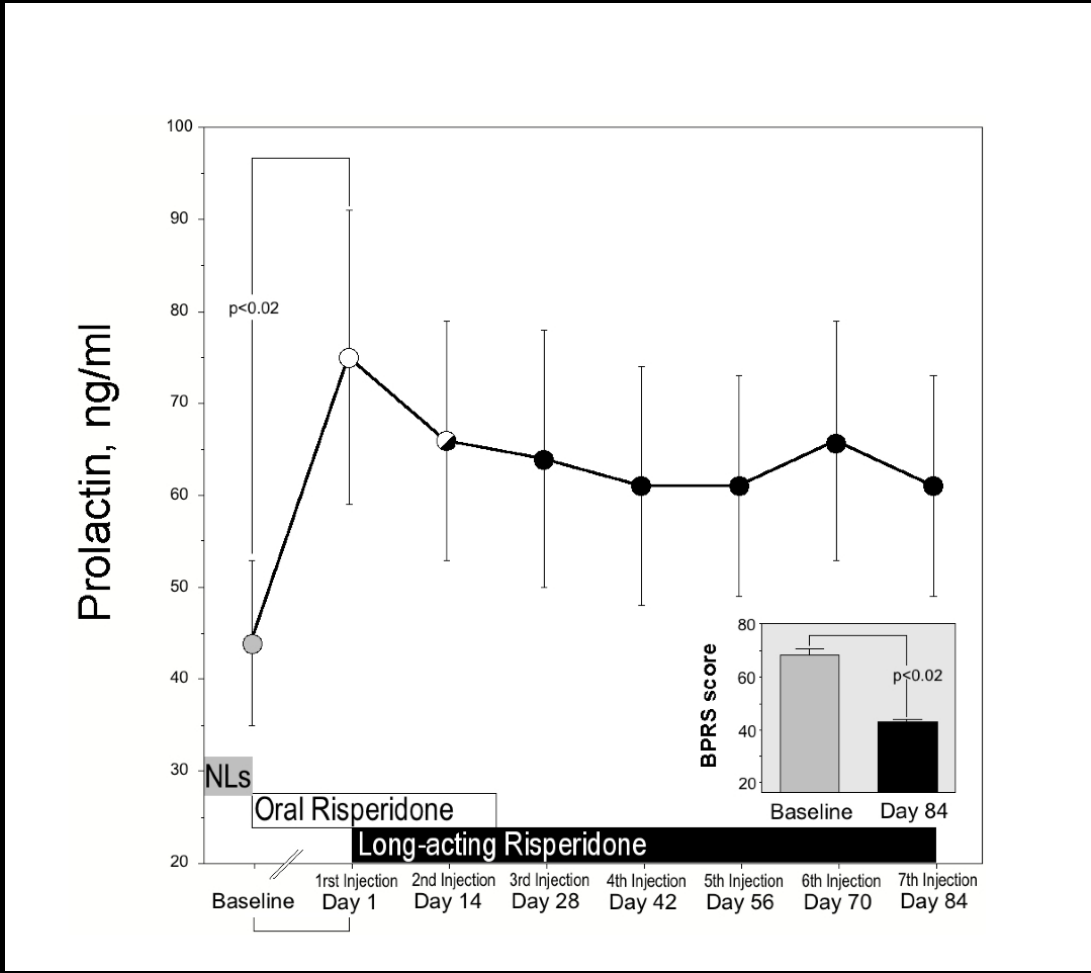
# Effets de la rispéridone (po et consta) sur la prolactine

Duval et al. Biol Psychiatry 2007;61; 83S

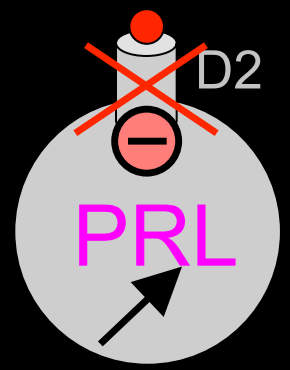
8 SCZ
32,0±4,8 ans
5M/3F
Baseline:
4 Haloperidol
1 Penfluridol
2 Loxapine

1 Fluphenazine

Risperidone
• Dose orale:
5,25±0,5 mg/j
• Dose Retard:
50 mg/14 j



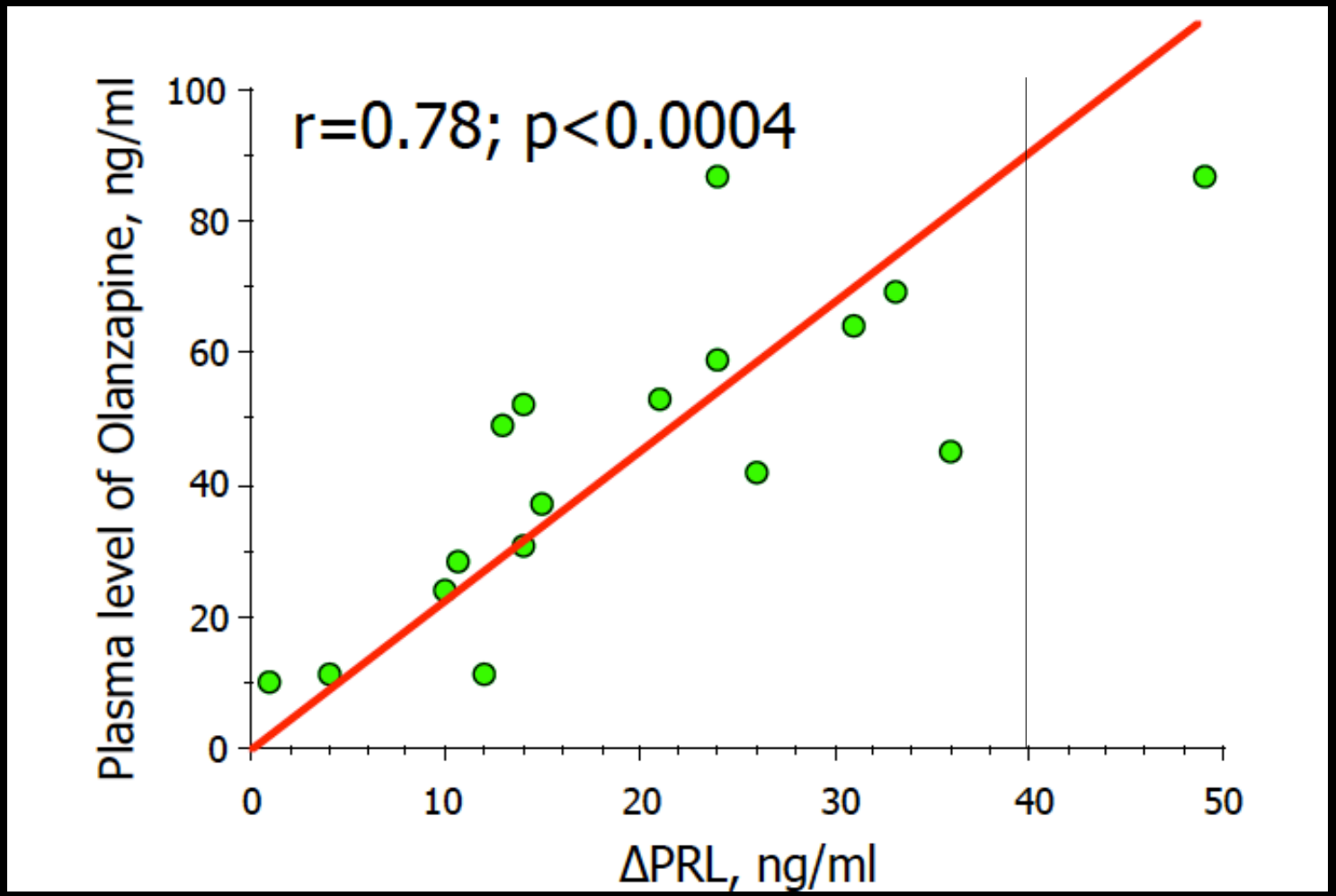

Risperidone



# Effets de l'olanzapine sur la prolactine

Duval, Guillon, Mokrani et al. Poster Encéphale 2009

17 adolescents
Dose/j: 13,8±6 mg

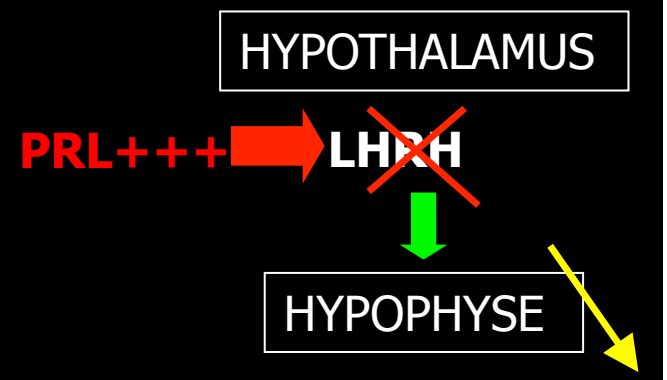


# Conséquences possibles de l'hyperprolactinémie chronique

- Galactorrhée
- Gynécomastie

*Complications liées à l'hypogonadisme*

- Dysfonctionnement sexuel/impuissance
- Irrégularité des cycles/aménorrhée
- Ostéoporose

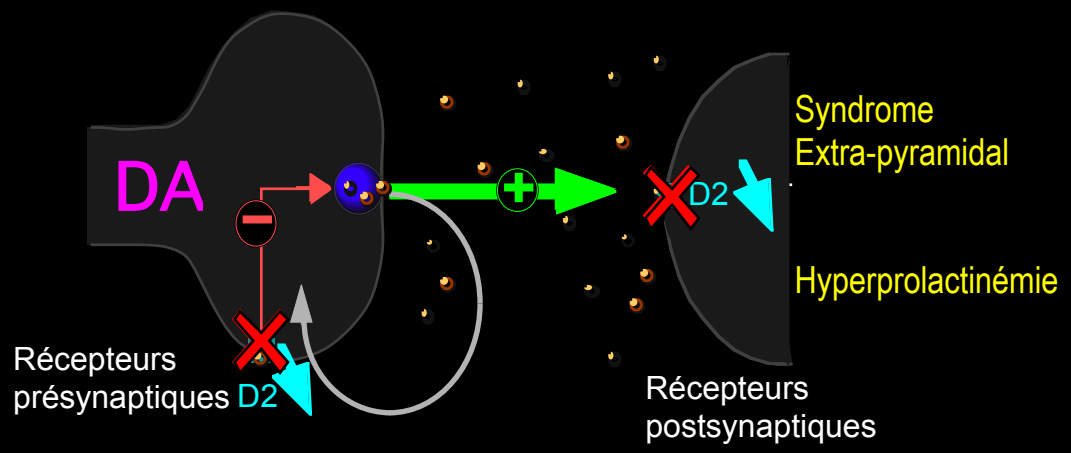



- Obesité *complication liée à l'inefficacité de la leptine*

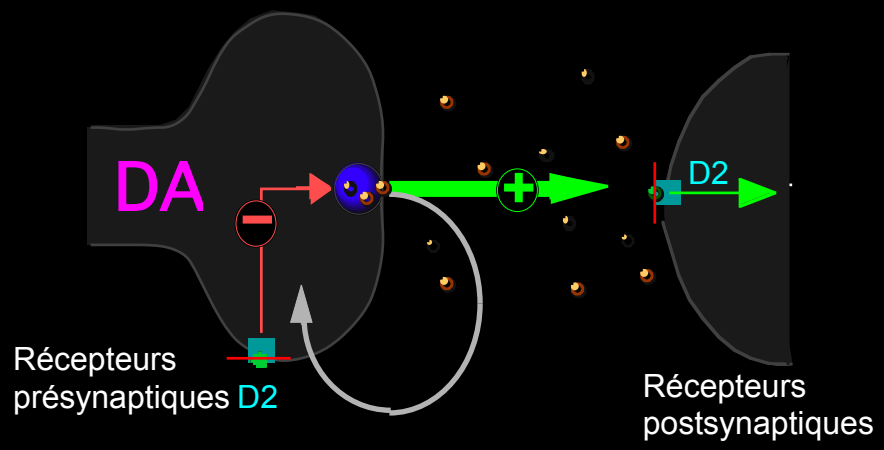
- Adénome hypersécrétant (prolactinome)
- Cancer du sein (risque augmenté)

# Mécanisme d'action de l'aripiprazole

- Neuroletiques "classiques"

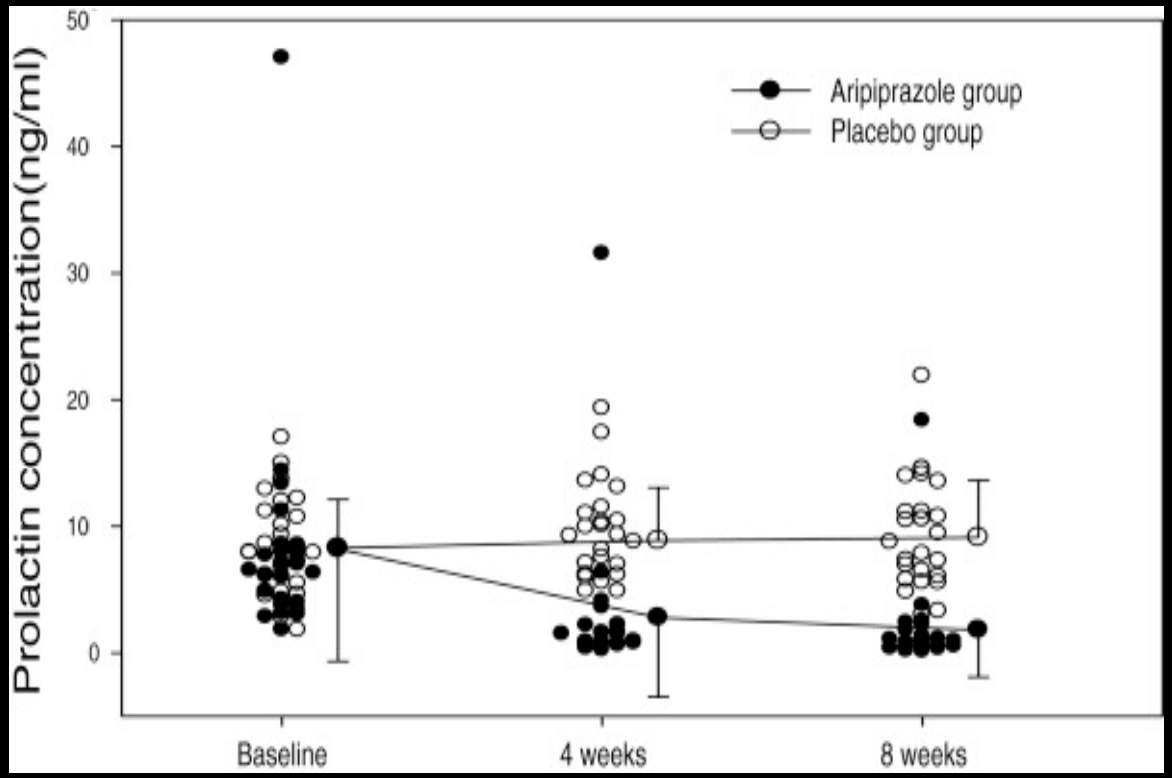



- Antagoniste partiel des r.$D_2$



# Effets de l'aripirazole sur la prolactine

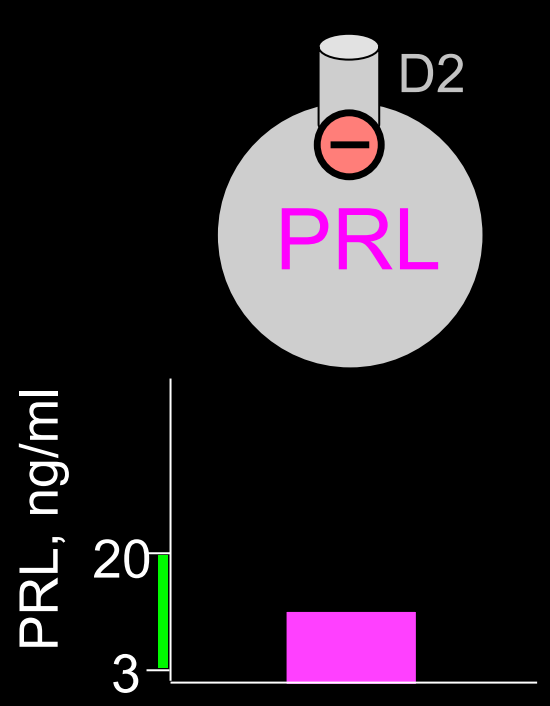
Kelly et al. BMC Psychiatry 2013;13;214



# Intérêt clinique du dosage de la prolactine

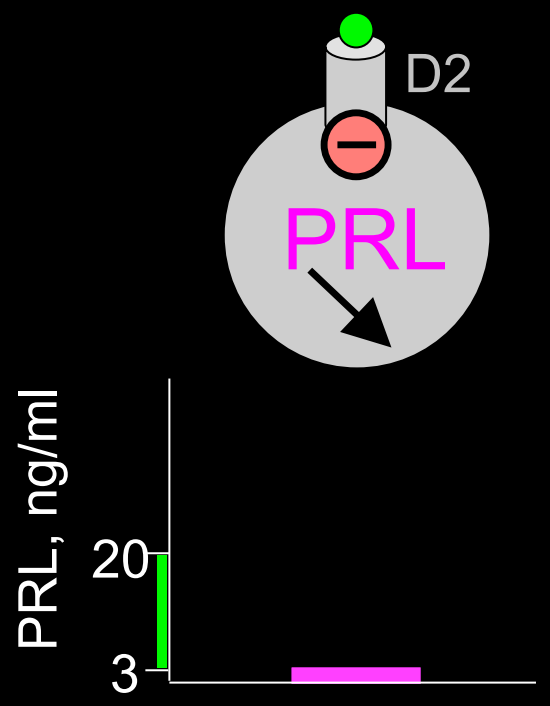
Bon reflet des propriétés dopaminergiques d'une molécule

Situation BASALE



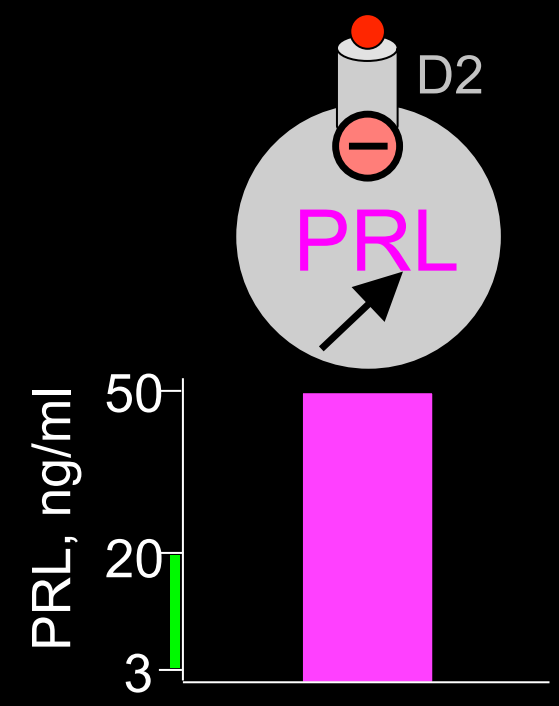

*Bromocriptine*

AGONISTE DA-D2




*Neuroleptiques*

ANTAGONISTE DA-D2

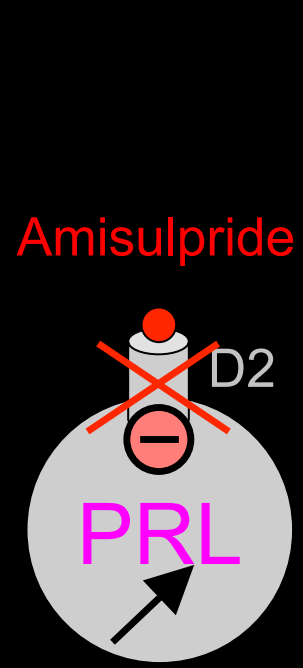


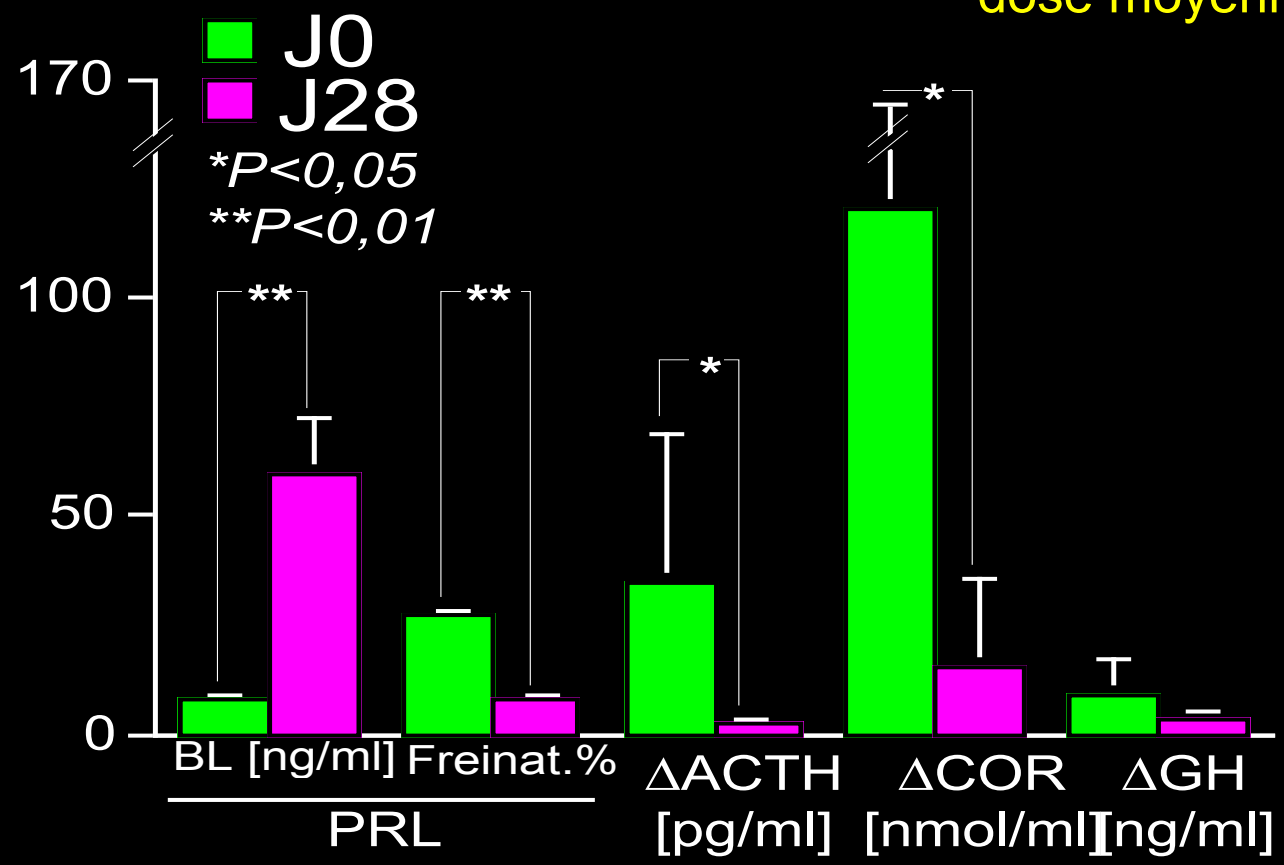
# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

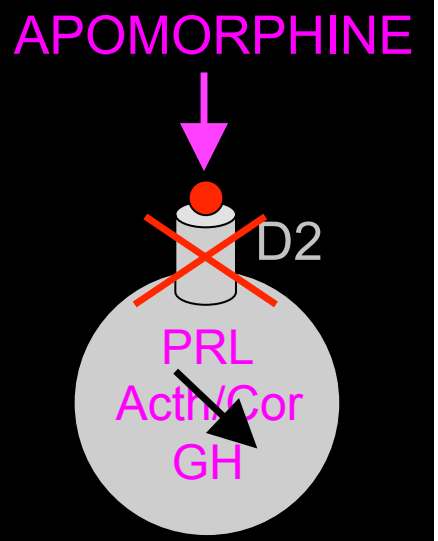
Duval et al. Psychopharmacology 1993;110:177-180

## AMILSULPRIDE (n=15)

dose moyenne/j = 1,3 ± 0,6 g



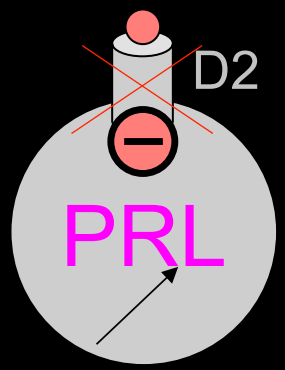

***L'antagonisation des récepteurs D2 augmente la sécrétion de PRL et diminue la réponse à l'APO.***

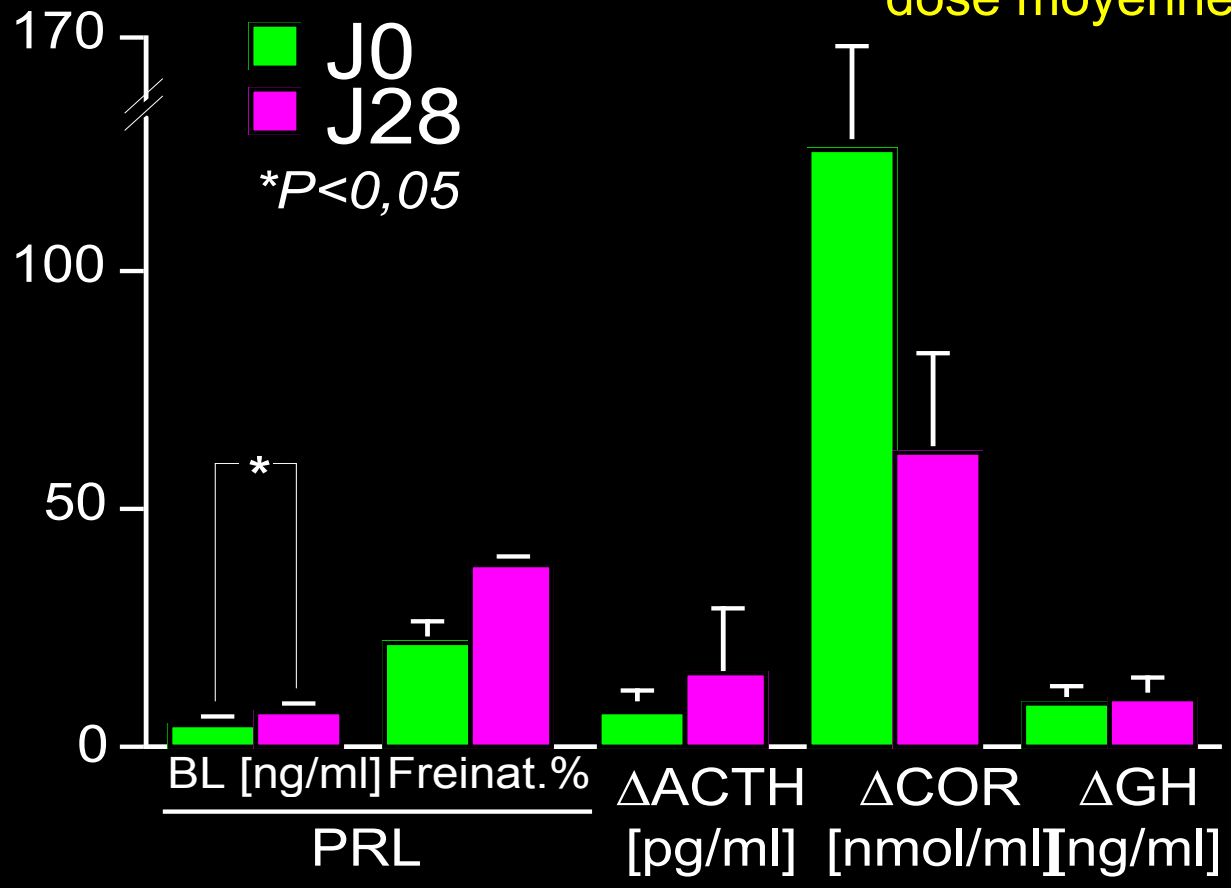
# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

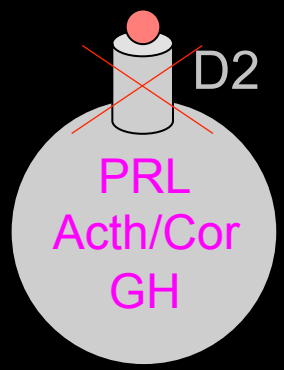
Duval et al. Biol Psychiatry 1994; 35:649

## CLOZAPINE (n=7)

dose moyenne/j = 454 ± 170 mg



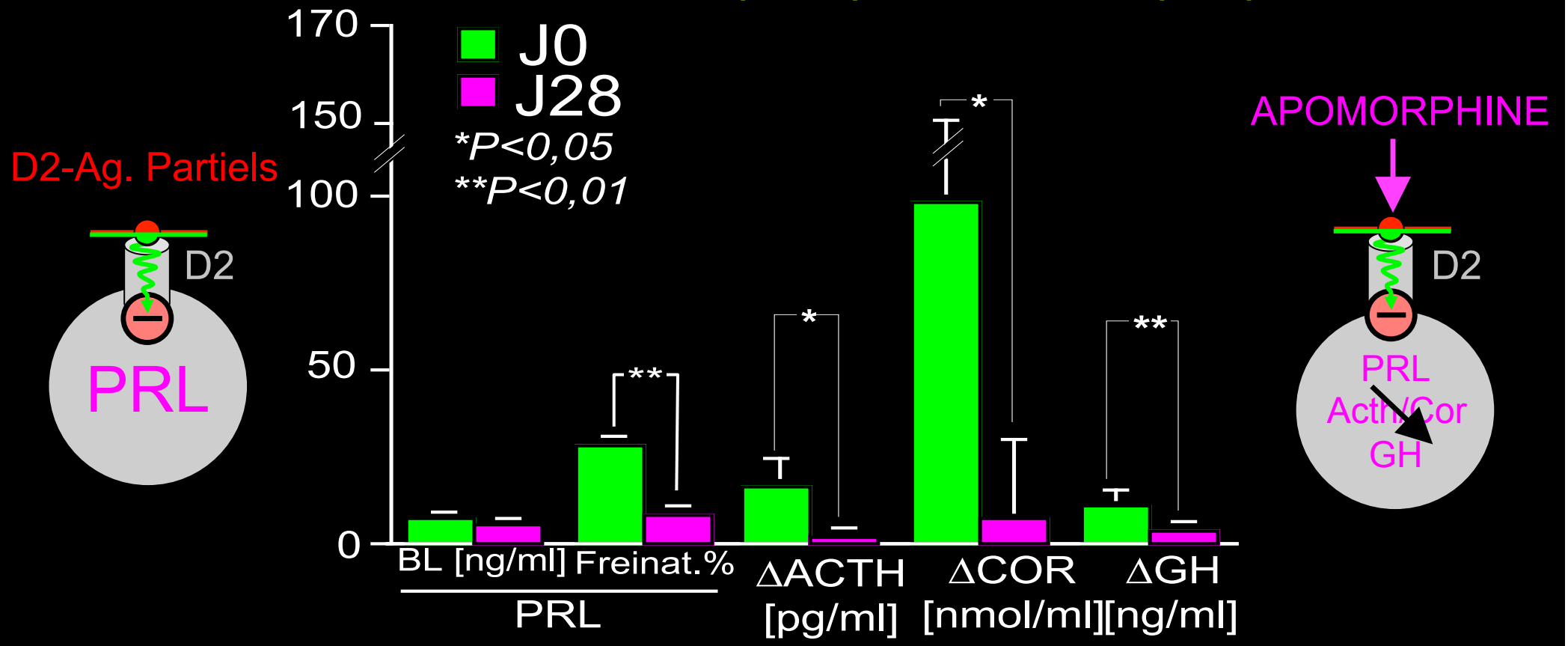



# Effets neuroendocriniens des antipsychotiques

Duval et al. Psychopharmacology 1993;110:177-180

## D2 AGONISTES PARTIELS (n=17)

**SDZ HDC-912 (n=10) & OPC-4392 (n=7)**




*L'agonisation partielle des récepteursD2 diminue la réponse à l'APO sans modifier les lignes de base de PRL.*

# Synthèse

| | Antipsychotiques de 1ère génération | Antipsychotiques de 2ème génération |
|---|---|---|
| Effets sur la PRL | Augmentation induite par l'antagonisme D2 | +++ Sulpiride/Amisulpride<br>+++ Risperidone<br>+ Olanzapine<br>± Clozapine, Quetiapine<br>- Aripiprazole |
| Application | • Hyper-PRL:<br>Monitoring de l'imprégnation centrale (anti-D2)<br>• PRL normale<br>⇒ pas/peu de blocage D2<br>⇒ nonprise du traitement<br>⇒ métaboliseur rapide<br>- dosage plasmatique;<br>- phenotypage | |

AUTRES CAUSES D' HYPERPROLACTINEMIE

- Grossesse débutante → **β-HCG**
- MEDICAMENTS → **- Anti-émétiques apparentés aux neuroleptiques**
  **- Oestrogènes**
- Hypothyroïdie périphérique (augmentation TRH) → **TSH**
- Insuffisance rénale → **Créatinine**
- Faux positif du dosage

# Syndrome métabolique

Duval F. EMC Psychiatrie 2013; 37-640-B-10

Critères du syndrome métabolique selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) et la Fédération internationale du diabète (FID).

| | OMS (1998) | NCEP-ATP III (2001) | FID (2005) |
|---|---|---|---|
| Insulinorésistance | Critère obligatoire avec l'hyperglycémie, associé à au moins 2 des critères suivants : | Non<br>Présence de 3 critères parmi les 5 suivants : | Non |
| Poids/tour de taille | 1. Obésité définie par un IMC supérieur à 30 kg/m$^2$ et un rapport taille/hanche :<br>> 0,90 pour les hommes<br>> 0,85 pour les femmes | 1. Tour de taille :<br>• 1re version (2001)<br>> 102 cm pour les hommes<br>> 88 cm pour les femmes<br>• version révisée de 2004<br>< 94 cm pour les hommes<br>< 80 cm pour les femmes | Tour de taille : critère obligatoire<br>Hommes / Femmes<br>Europoïdes, Africains : ≥ 94 cm / ≥ 80 cm<br>Asiatiques : ≥ 90 cm / ≥ 80 cm<br>Japonais : ≥ 85 cm / ≥ 90 cm<br>Associé à au moins 2 autres critères : |
| Glucose | Hyperglycémie à jeun ≥ 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et/ou anomalie de la tolérance au glucose (glycémie ≥ 1,40 g/l [7,8 mmol/l] 2 heures après une administration de 75 g de glucose per os) | 2. Hyperglycémie à jeun ≥ 1,10 g/l (6,1 mmol/l) | 1. Hyperglycémie à jeun ≥ 1 g/l (5,6 mmol/l) à jeun<br>ou traitement spécifique en cours d'un diabète de type 2 diagnostiqué |
| Lipides | 2. Dyslipidémie :<br>hypertriglycéridémie ≥ 1,50 g/l (1,7 mmol/l) et/ou<br>hypocholestérolémie-HDL<br>< 0,35 g/l (0,9 mmol/l) pour les hommes<br>< 0,40 g/l (1,0 mmol/l) pour les femmes | 3. Hypertriglycéridémie ≥ 1,50 g/l (1,7 mmol/l)<br>4. Hypocholestérolémie-HDL :<br>< 0,40 g/l (1,0 mmol/l) pour les hommes<br>< 0,50 g/l (1,3 mmol/l) pour les femmes | 2. Hypertriglycéridémie ≥ 1,50 g/l (1,7 mmol/l) ou traitement spécifique en cours<br>3. Hypocholestérolémie-HDL < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) pour les hommes<br>< 0,50 g/l (1,3 mmol/l) pour les femmes ou traitement spécifique en cours |
| HTA | 3. ≥ 140/90 mmHg | 5. ≥ 130/85 mmHg | 4. Systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement spécifique en cours d'une HTA diagnostiquée |
| Autre | 4. Microalbuminurie > 30 mg/24 h | | |

HDL : *high density lipoprotein* ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle.

# Antipsychotiques et risque métabolique

Duval F., EMC 2013; 37-640-B-10

| | HAL | CLZ | OLA | QUE | RIS | AMI | ASE | ARI | ZIP | SER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D1 | + | ++ | ++ | + | + | — | ++ | + | + | + |
| D2 | +++ | + | ++ | + | +++ | +++ | ++ | +++† | +++ | +++ |
| 5-HT1A | — | + | — | + | + | — | + | +++† | +++ | + |
| 5-HT2A | ++ | ++ | +++ | + | +++ | — | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 5-HT2C | — | ++ | ++ | — | ++ | — | +++ | ++ | ++ | +++ |
| H1 | + | +++ | +++ | ++ | ++ | — | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Ach-M1 | — | +++ | +++ | + | — | — | — | — | — | — |
| NA-α1 | + | +++ | ++ | +++ | +++ | — | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Prise de poids | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑(±) | ↑ | ↑(±) | ↑(±) | ∅ |
| Dyslipidémie | ∅ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑(±) | ↑(±) | ↑(±) | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ |
| Diabète | ∅ | ↑ | ↑ | ↑(±) | ↑(±) | ↑(±) | ? | ∅ | ∅ | ? |

Halopéridol (HAL), clozapine (CLZ), olanzapine (OLA), risperidone (RIS), quetiapine (QUE), amisulpride (AMI), asenapine (ASE), aripiprazole (ARI), ziprasidone (ZIP), sertindole (SER).
Affinité (- : absence ; + : faible ; ++ : moyenne ; +++ : forte) pour les récepteurs dopaminergiques (D1/D2), sérotoninergiques (5-HT1A/2A/2C), histaminergiques (H1), acétylcholinergiques (Ach-M1), noradrénergiques (NA-α1). † : agoniste partiel. Prise de poids, dyslipidémie , diabète (↑ : faible ; ↑↑ : moyenne ; ↑↑↑ : forte ; ∅ : absent ; (+/-) : résultat divergent ; ? : peu d'information disponible)

# Troubles métaboliques et schizophrénie

En comparaison à la population générale, les patients schizophrènes présentent un risque plus élevé :

- de diabète de type 2 *(insulinorésistance)*
- d'obésité
- de maladies cardio-vasculaires

| | |
|---|---|
| Obésité | 45-55%; Risque x 1,5-2 |
| Tabagisme | 50-80%; Risque x 2-3 |
| Diabète | 10-14%; Risque x 2 |
| HTA | > 18% |
| Dyslipidémie | Risque jusqu'à 5x |


Davidson et al. Aust N Z J Psychiatry 2001 ;35 :203-209

Allison et al J Clin Psychiatry 1999 ;60 :215-220

Dixon et al.J Nerv Ment Dis 1999 ;187 :496-502

Herran et al. Schizophr Res 2000 ;41 :373-381

Allebeck et al. Schizophr Bull 1989 ;15 :81-89


⇒L'augmentation du risque de décès pour raison médicale chez les schizophrènes est responsable d'une diminution de l'ordre de 20 % de l'espérance de vie.

# Synthèse

| | Antipsychotiques de 1ère génération | Antipsychotiques de 2ème génération |
|---|---|---|
| Effets thérapeutiques | Symptômes Productifs<br>Angoisse<br>Agitation | S. Déficitaires/Productifs<br>Angoisse/dépression<br>Agitation |
| Effets secondaires | Sédation<br>Dépression<br>**SEP/Akathisie**<br>Dystonie aiguë<br>**Dyskinésies tardives**<br>Gain de poids<br><br>**Hyperprolactinémie**<br>Tbles cardiaques<br>Syndrome malin | Sédation<br><br>+/- SEP/Akathisie<br><br><br>Gain de poids<br>**Hyperglycémie/Diabète**<br>+/- Hyperprolactinémie<br>Tbles cardiaques<br>Sujet âgé: AVC (x2/NL?) |

d'après Ketter TA et al. American Psychiatry Publishing 2005 ;11-55

# Surveillance des AP de 2ème génération

| | Court terme | | | | Long terme | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | J0 | M1 | M2 | M3 | 4x/an | 1x/an | 1x/5 ans |
| ATCD familiaux & personnels (poids/métab.) | X | | | | | X | |
| Poids<br>IMC *[>30 kg/m²]* | X | X | X | X | X | | |
| Tour de taille | X | | | | | X | |
| TA/ECG ($QT_c$) | X | | | X | | X | |
| Profil glycémique | X | | | X | | X | |
| Profil lipidique | X | | | X | | | X |

Consensus de l'ADA (2006)

# Interactions médicamenteuses

## Effet des NL sur d'autres médicaments :

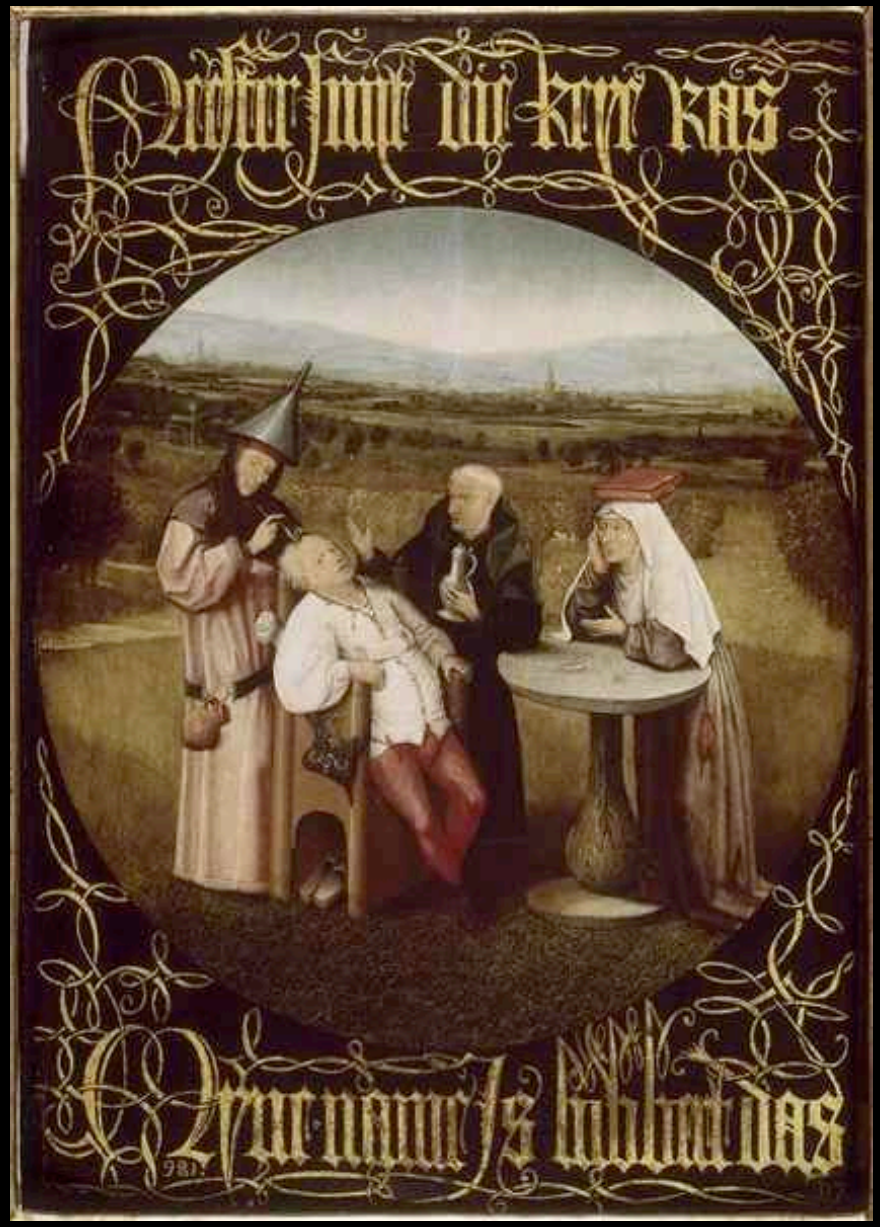
- Diminution de l'activité de la L-Dopa, des amphétamines et des contraceptifs oraux
- Augmentation de l'activité des anticoagulants oraux

## Effet d'autres médicaments sur les NL :

- Activité diminuée par les barbituriques et les AINS
- Potentialisation des effets anticholinergiques par les antiparkinsonniens anticholinergiques
- Potentialisation des effets sédatifs par les anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, antihistaminiques
- Potentialisation de l'hypoTA orthostatique par les antihypertenseurs et les antidépresseurs (ADT et IMAO)

# Physiopathologie des schizophrénies

“L'excision de la pierre de folie” Jérôme Bosch (vers 1450-1516)



# Hypothèses étiologiques (I)

## Les causes de la schizophrénie demeurent inconnues

La schizophrénie n'est pas une maladie à cause unique : plusieurs facteurs étiologiques interreliés sont probablement à l'origine de cette pathologie.

### Génétique

Les facteurs génétiques sont essentiels mais insuffisant au développement de la schizophrénie.

- 1 parent SCZ=> 10% de chance qu'un enfant soit SCZ
- les 2 parents SCZ=> 40% de chance chance qu'un enfant soit SCZ

Des facteurs environnementaux sont aussi nécessaires.

- Plusieurs gènes seraient impliqués (maladie polygénique)

### Psychanalyse

Dysfonction du moi. La psychose est une défense pathologique

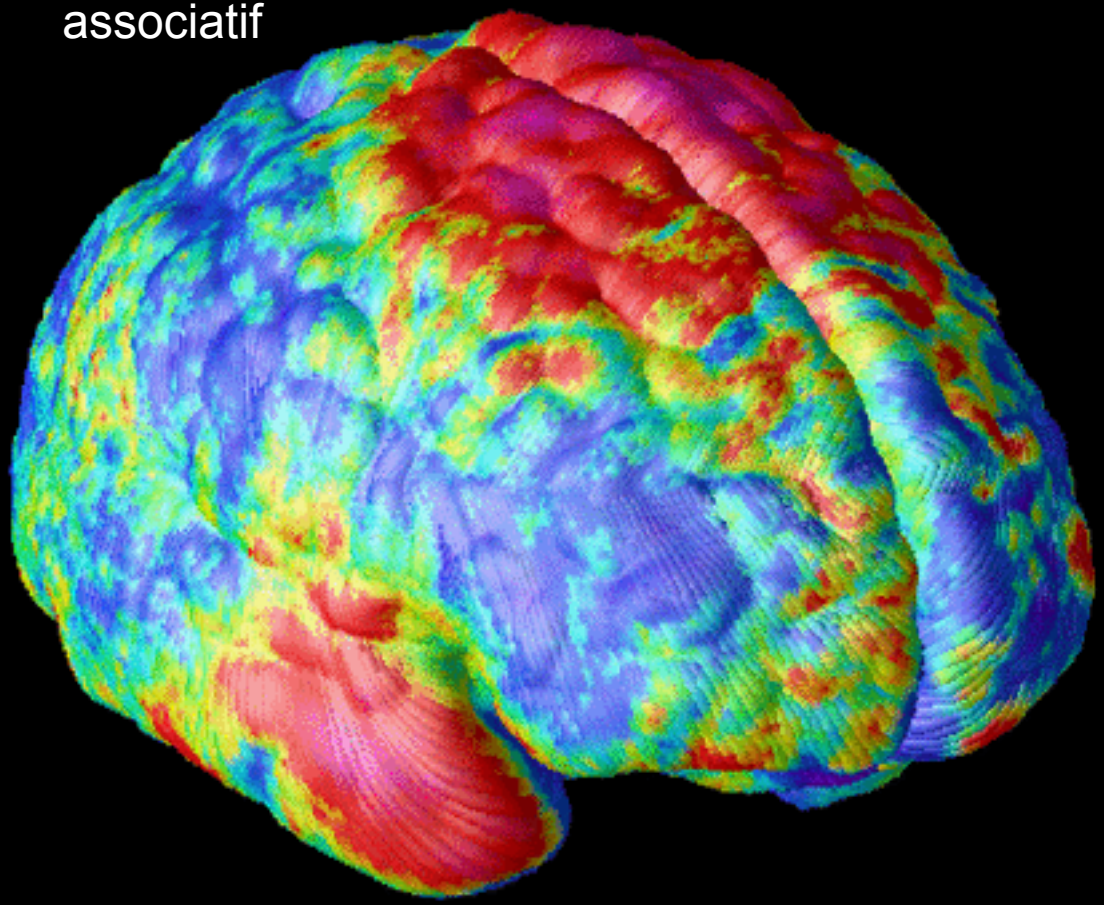
### Psychologie cognitive

Trouble du traitement de l'information (anomalies d'inhibition , de sensibilité aux interférences, de l'attention sélective ou de la mémoire de travail).
Hypothèse d'un trouble des fonctions cognitives supérieures (planification de l'action, conscience, métareprésentation).

# Hypothèses étiologiques (II)

## Origine neuro-développementale

• **anomalies structurelles cérébrales** observées dans le cortex, plus particulièrement le cortex frontal, dont le rôle est essentiellement associatif

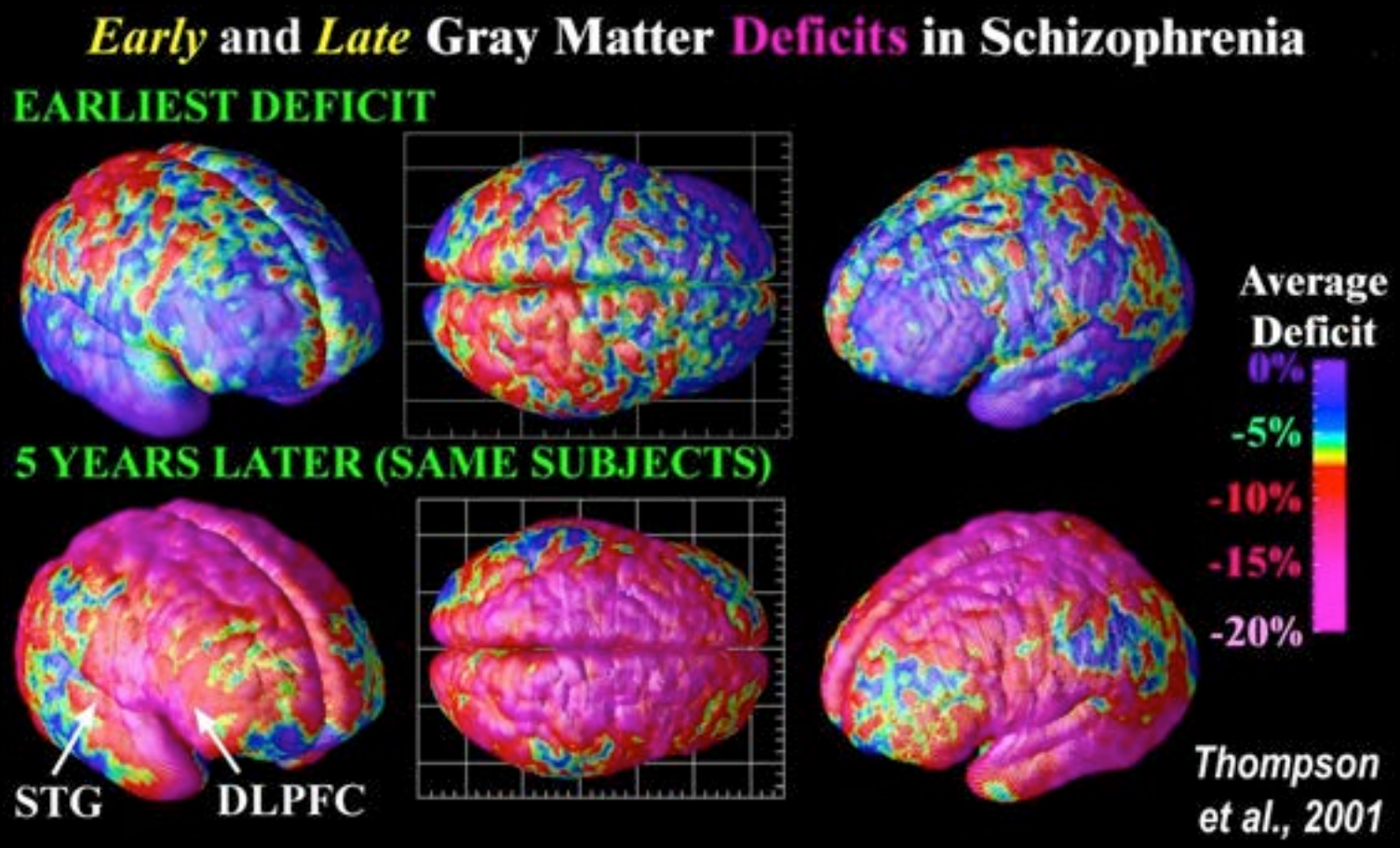


**<=> séquelles de *perturbations précoces*[1]** du développement cérébral intervenues lors de la vie fœtale ou périnatale et seraient à l'origine d'une désorganisation importante des connexions synaptiques

[1] *infection virale, carences nutritionnelles, complications obstétricales*

**Représentation 3-D de la perte de substance grise chez des adolescents schizophrènes à début précoce.** Pertes plus importantes dans les régions frontales et temporales (impliquées dans les contrôles de mémoire, audition, motricité, attention)

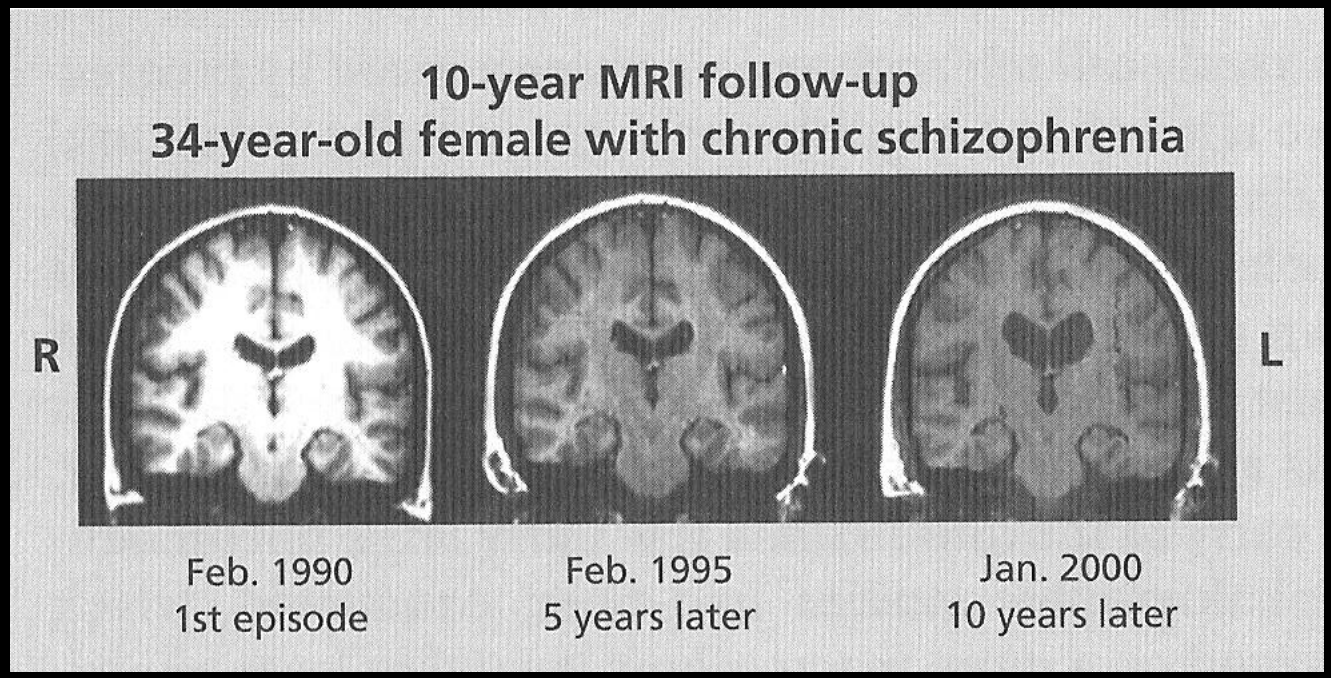
# Perte de substance grise : reversible?




Scanning 12 schizophrenia subjects over five years, and comparing them with matched 12 healthy controls, scanned at the same ages and intervals. Severe loss of gray matter is indicated by red and pink colors, while stable regions are in blue.

# Neuroimagerie structurale IRM et schizophrénie

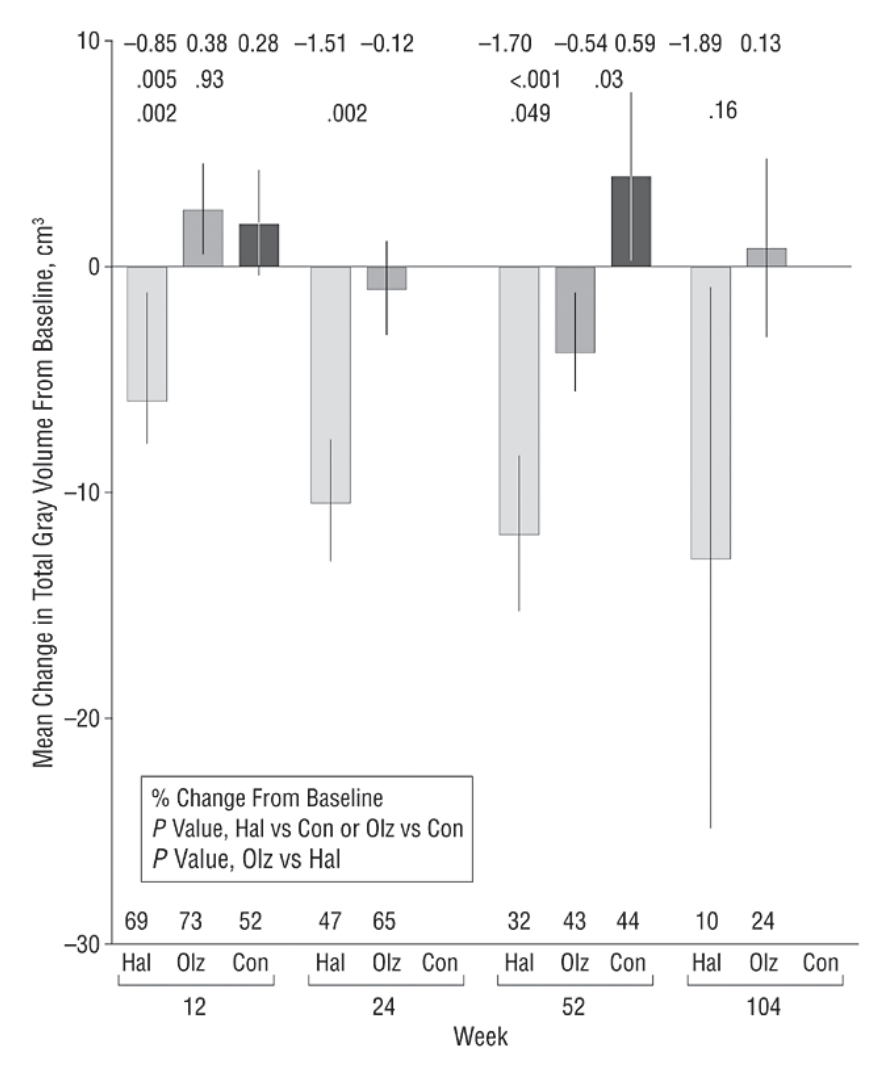
*DeLisi et al., Dialogues Clin Neurosci 2006;8:71-84*




*Artéfact du traitement neuroleptique?*

# Neuroimagerie structurale et schizophrénie

*Lieberman et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-370*




Suivi pendant 104 semaines de SCZ (1er épisode psychotique):
- haloperidol (2-20 mg/j)
- olanzapine (5-20 mg/j).

# Hypothèses biologiques

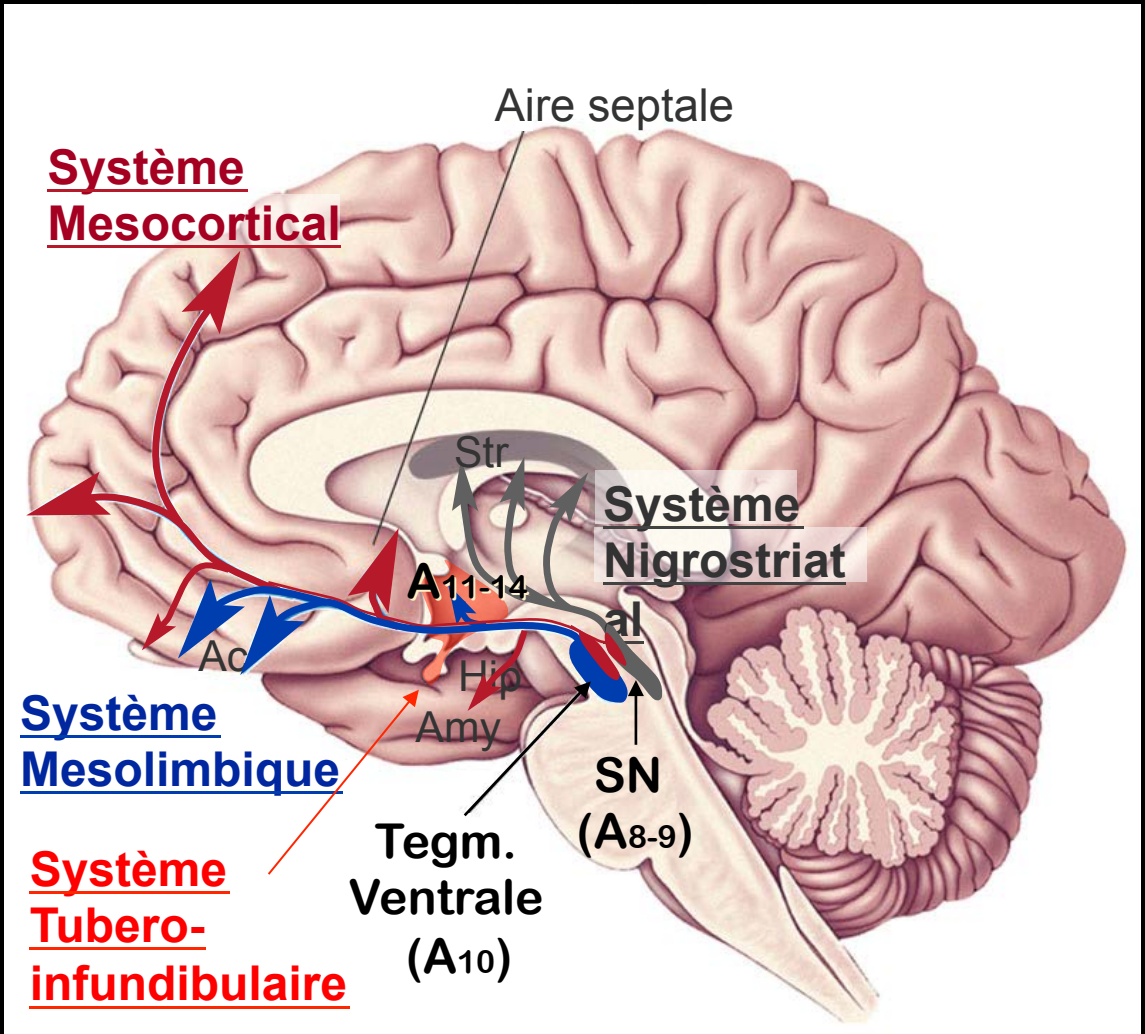
1- Sytème Dopaminergique dysfonctionnel

2- Système sérotoninergique dysfonctionnel

3- Système glutamatergique dysfonctionnel

4- Système GABAergique dysfonctionnel

# Système dopaminergique



# L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (I)

Théorie initiale: "Hyperactivité dopaminergique"

*Randrup et Munkvad, 1972; Matthysse, 1973; Stevens, 1973; Snyder et al., 1974*

- Évidences pharmacologiques

1- L'activité antidélirante est corrélée à l'antagonisation des récepteurs DA-$D_2$
2- Les produits qui augmentent l'activité DAergique (ex : amphétamines) sont "psychomimétiques"

- Techniques d'investigation du système DA

- LCR (plasma, urine) : niveaux (périphériques) de DA et d'HVA (résultats non concluants)
- Études *post-mortem* : densité des R-DA (résultats contradictoires; influence des NL)
- Imagerie fonctionnelle : SPECT, PET scan
- Psychoneuroendocrinologie : test à l'Apomorphine

# Hypothèse dopaminergique (II)

## Preuves expérimentales :

**1- Dosages DA et HVA** (LCR, sang, urines) : augmentation inconstante *(pas de valeur localisatrice)*

**2- Imagerie** : augmentation inconstante de la densité des récepteurs D2 *(striatum)*, diminution des RD2/3 *(cortex temporal)* et diminution des RD1 *(cortex préfrontal)*

**3- Etudes neuroendocriniennes** : anomalies fonctionnelles des systèmes DA *(hypothalamo-hypophysaire et tubéroinfundibulaire)*

# Activité DA induite par l'amphétamine :

## évaluation SPECT chez des schizophrènes vs. témoins

*Laruelle et al. J Proc Natl Acad Sci 1996;93:9235-9240*

SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography.

Zone d'évaluation : striatum; IBZM: analogue du raclopride (antagoniste des R-$D_2$/$D_3$). SPECT avant et après administration d'amphétamine i.v.

( => libération de DA présynaptique ; *amphétamine : dénuée d'affinité pour les R-$D_2$*); l'amphétamine diminue le binding d'iodobenzamide (IBZM).

Le % de déplacement d'IBZM / à la ligne de base mesure l'accroissement de la libération de DA.

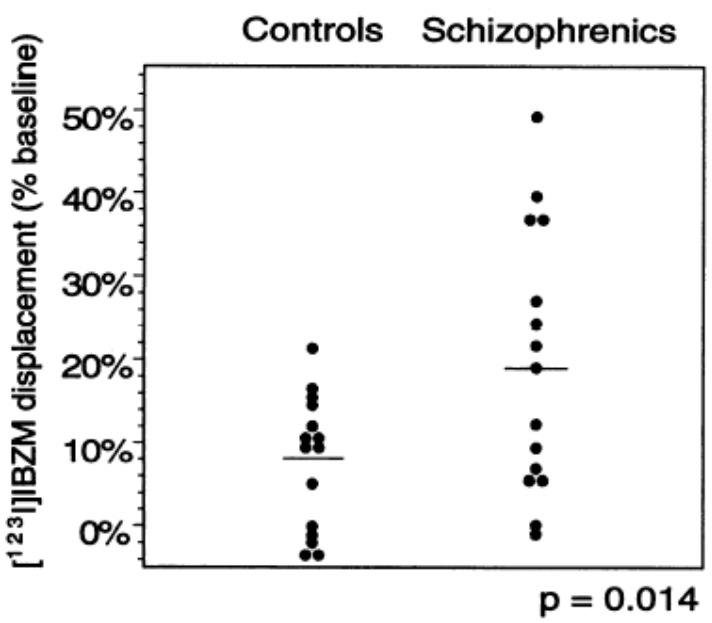



FIG. 2. Amphetamine-induced relative decrease in [123I]IBZM binding potential in 15 healthy controls and 15 patients with schizophrenia, matched for age, sex, race, and parental socioeconomic level.

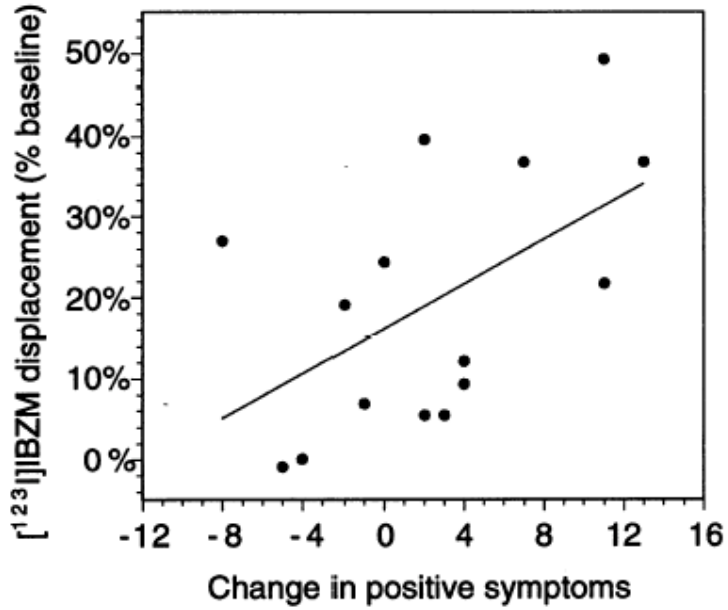


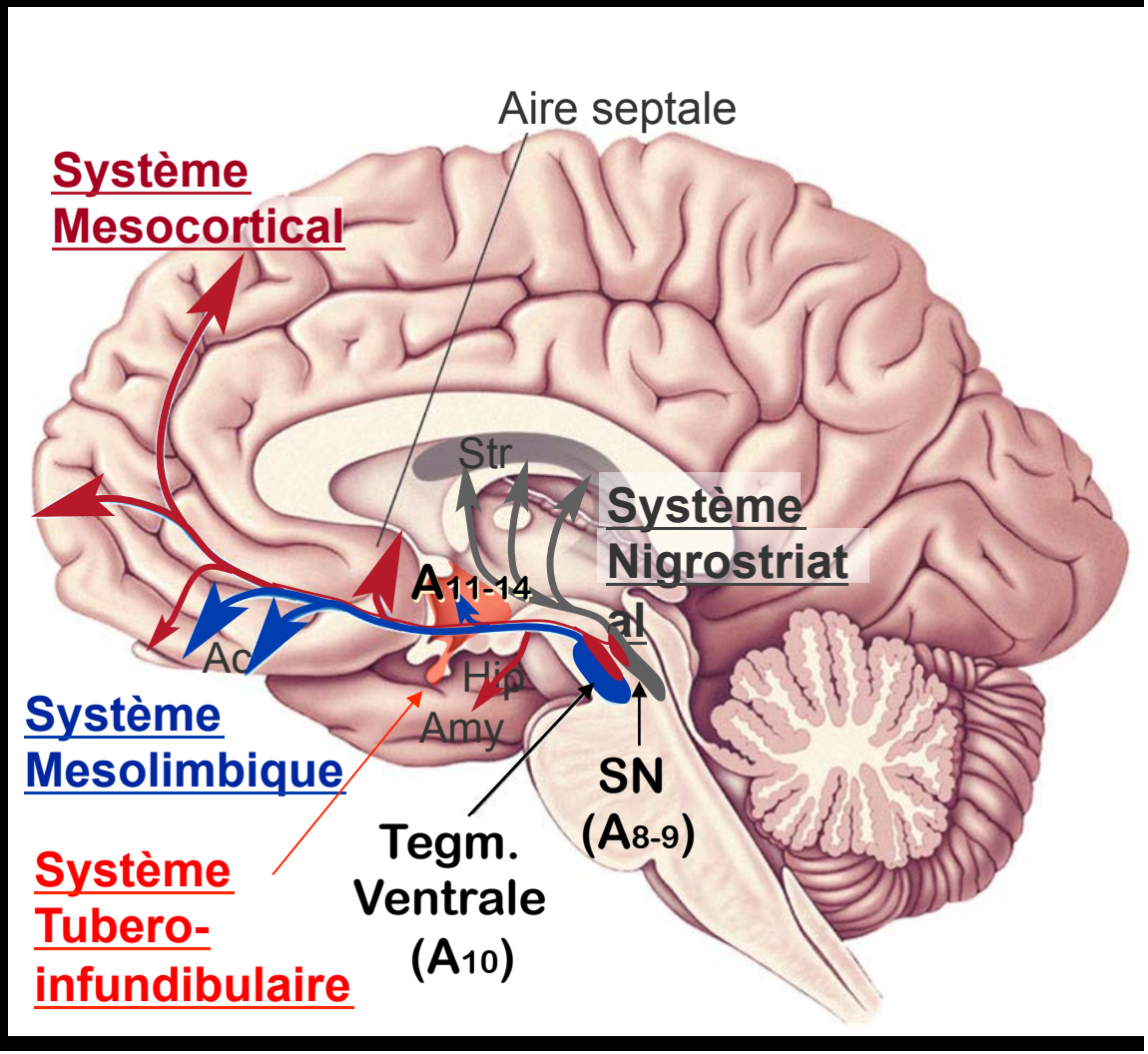

FIG. 3. Relationship between amphetamine-induced changes in positive symptoms and amphetamine-induced relative decrease in [123I]IBZM binding potential in the schizophrenic group ($n$ = 15, $r$ = 0.53, $P$ = 0.038).

# L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (II)

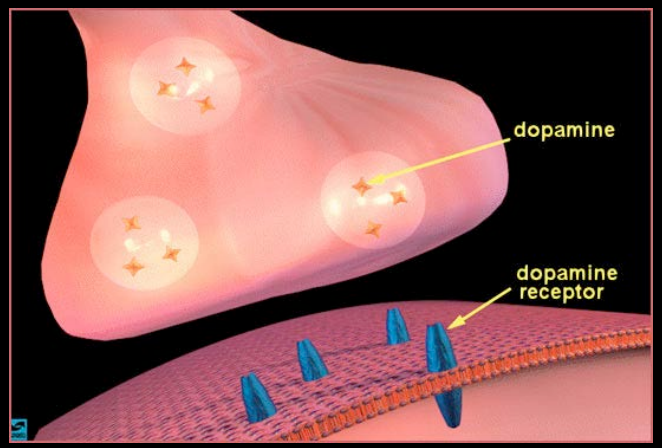
*Weinberger, Arch Gen Psychiatry 1987:44:660-669 ; Davis et al. Am J Psychiatry 1991;148:1474-1486*

- Les symptômes positifs seraient le reflet d'une "hyperdopaminergie" dans la voie DA mesolimbique

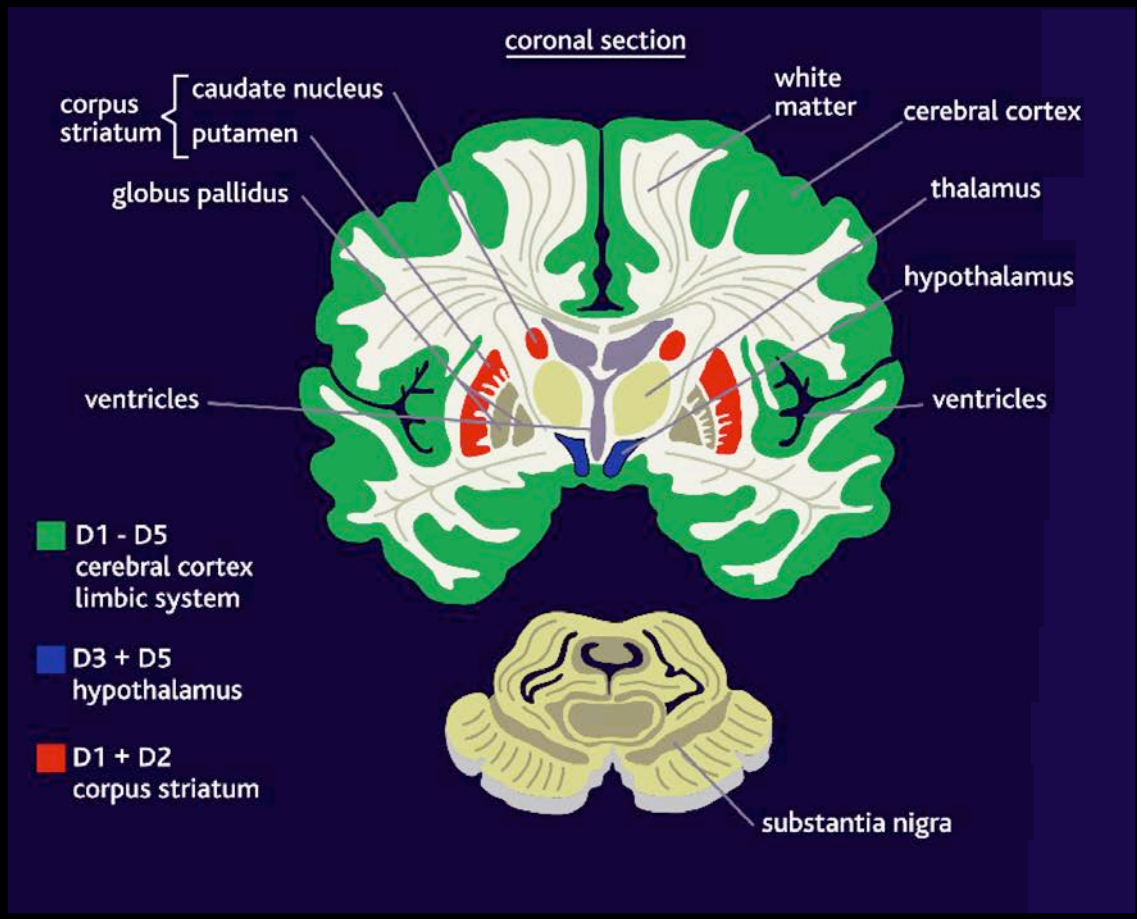
- Les symptômes négatifs seraient le reflet d'une "hypodopaminergie" dans la voie DA mesocorticale



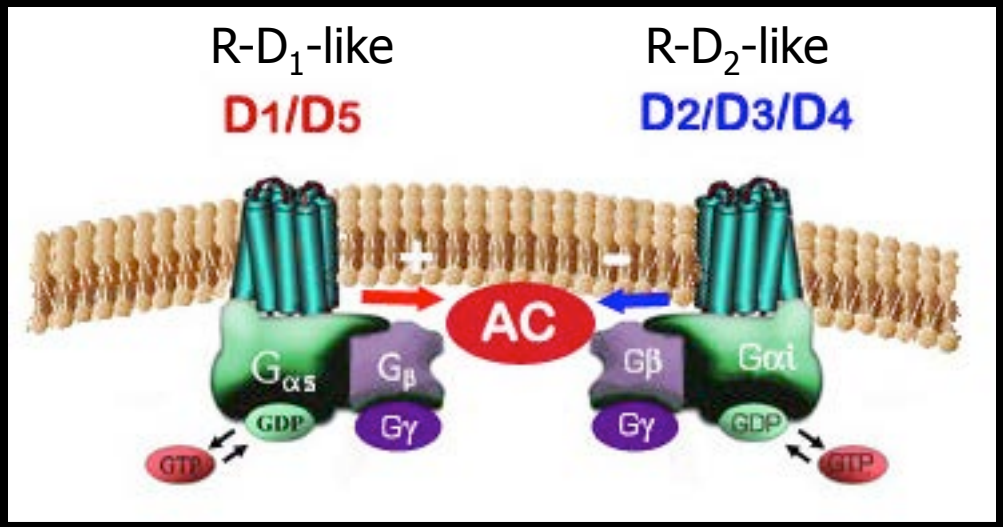
# Récepteurs DAergiques cérébraux




Localisation préférentielle des différents R-DA




Couplage à l'adénylcyclase (AC) des R-DA

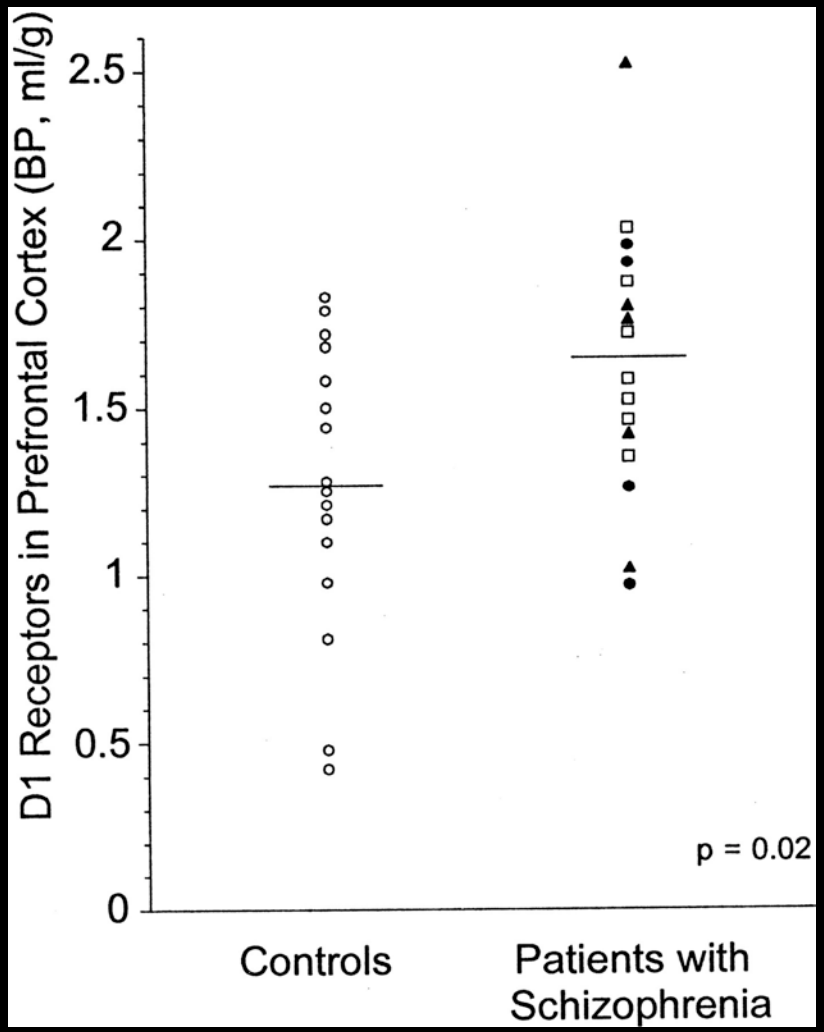



*www.tocris.com/dopamine.htm*

# Études PET et R-$D_1$ dans la schizophrénie

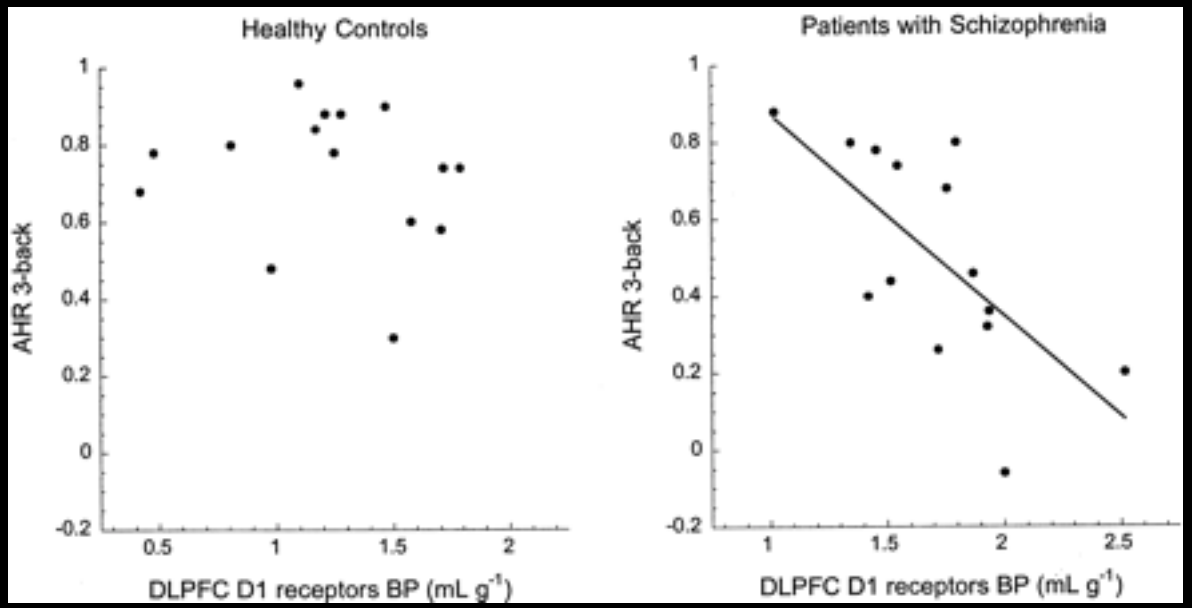
PET: Positron Emission Tomography

*Abi-Dargham et al. J Neurosci. 2002;22:3708-3719*




Distribution du [11C]NNC (un antagoniste des R-D1) dans le cortex prefrontal. Témoins (n = 16 *; cercles*), schizophrènes (n = 16 ; *NL-naïfs, carrés ; non-traités >1 an, cercles noirs ; sevrés depuis 2-3 semaines, triangles noirs*).

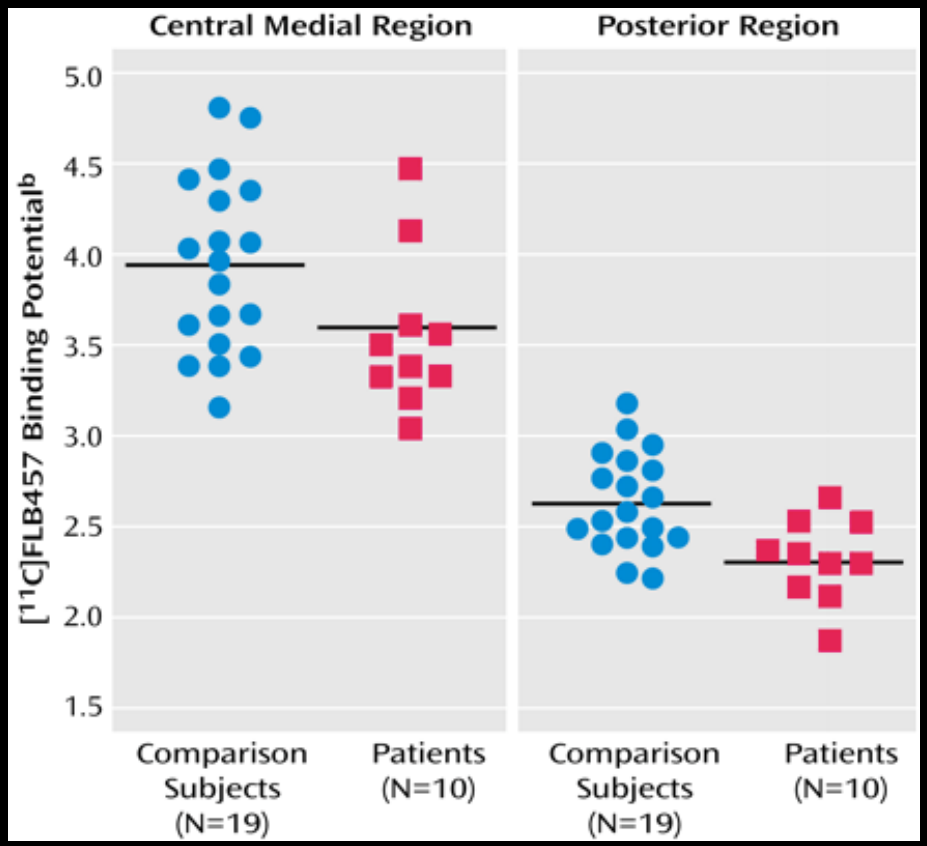
Les schizophrènes ont une augmentation de la densité des R-$D_1$ par rapport aux témoins, corrélée au déficit de la mémoire de travail.



# Études PET et R-$D_2$ dans la schizophrénie

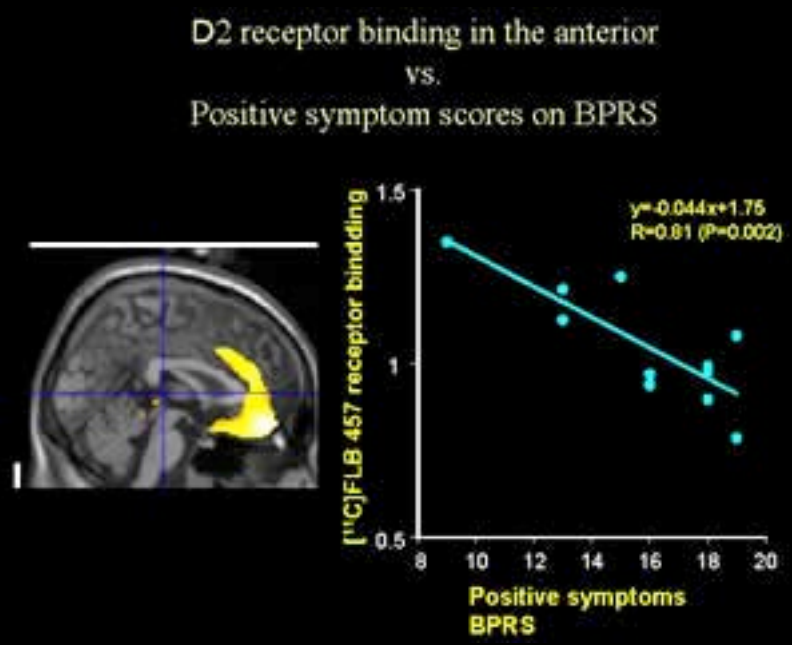
PET: Positron Emission Tomography

## Thalamus



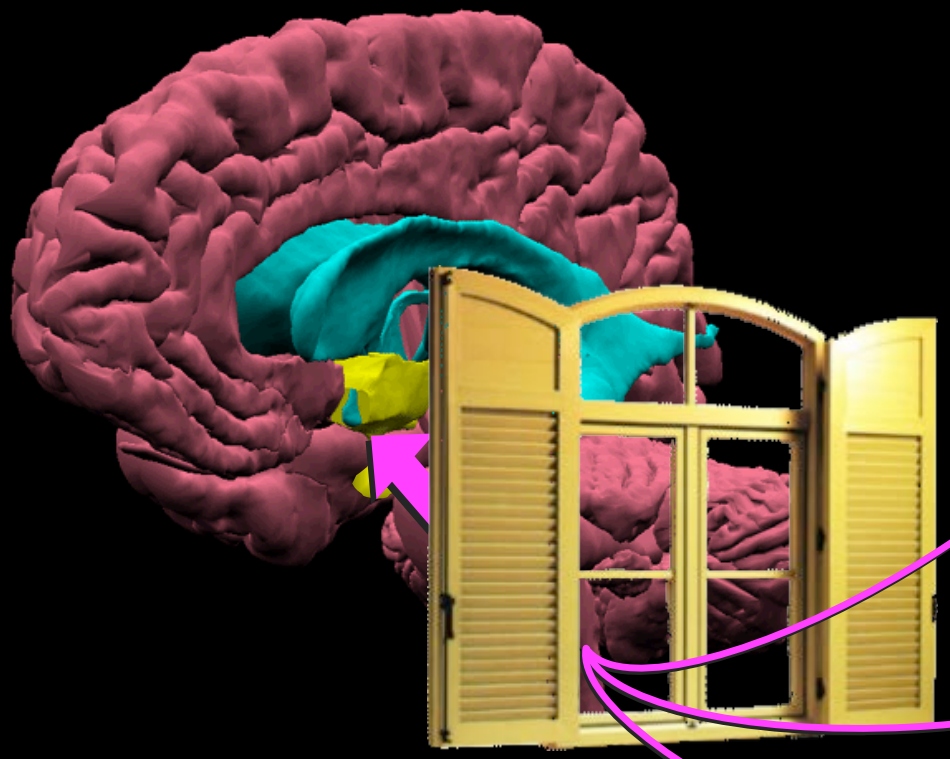

*Yasuno et al. Am J Psychiatry 2004;161:1016-1022*

## Cortex cingulaire antérieur




*Suhara et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59:25-30*

# Neuroendocrinologie psychiatrique



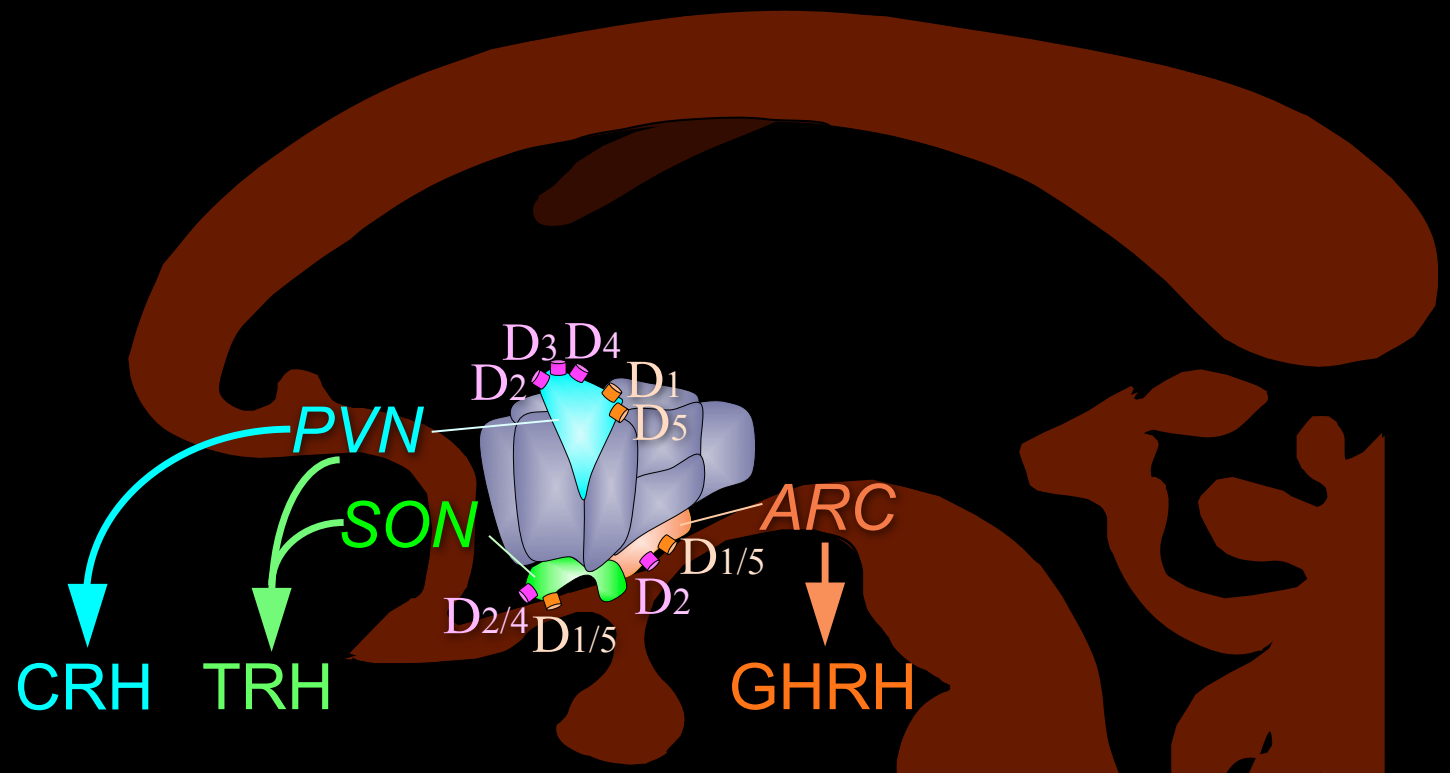
Outil Clinique

- Marqueur d ’état
- Marqueur de trait

Outil Physiopathologique

Outil Thérapeutique

# Récepteurs à dopamine dans l'hypothalamus



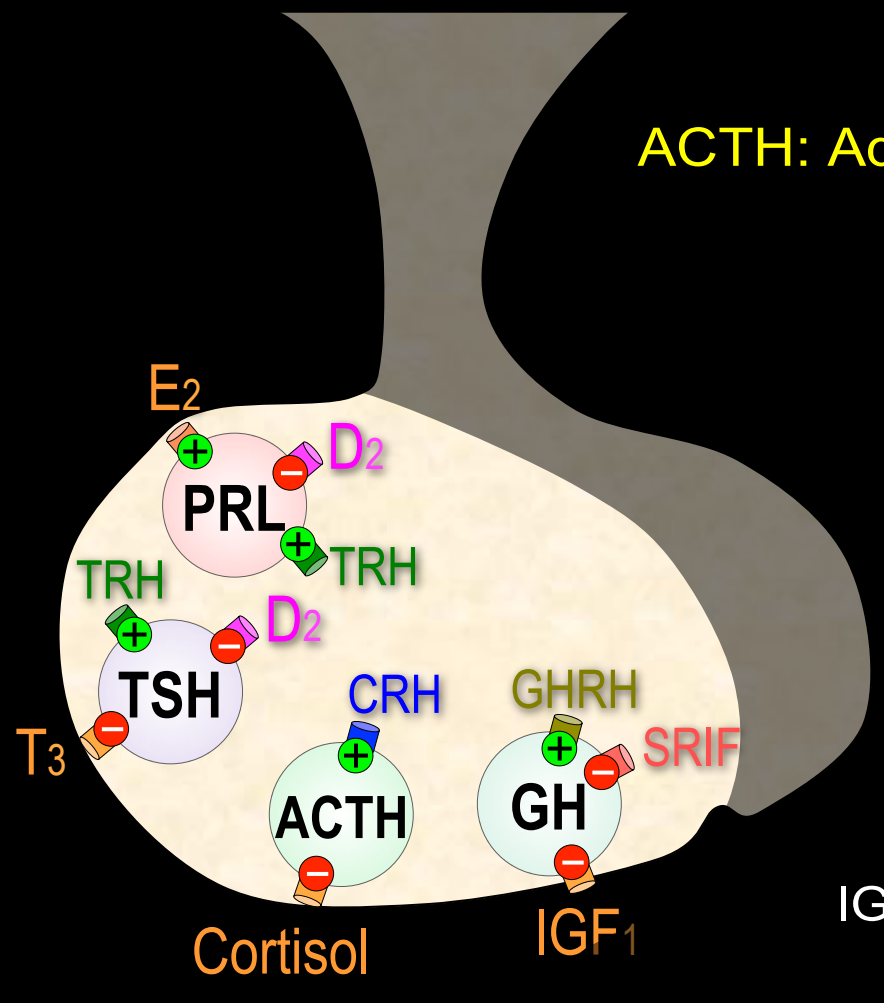

*PVN:* Paraventricular Nucleus ($A_{12}$)
*ARC:* Arcuate Nucleus ($A_{12}$)
*SON:* Supraoptic Nucleus

} $A_{12}$ : Tuberoinfudibular DA neurons

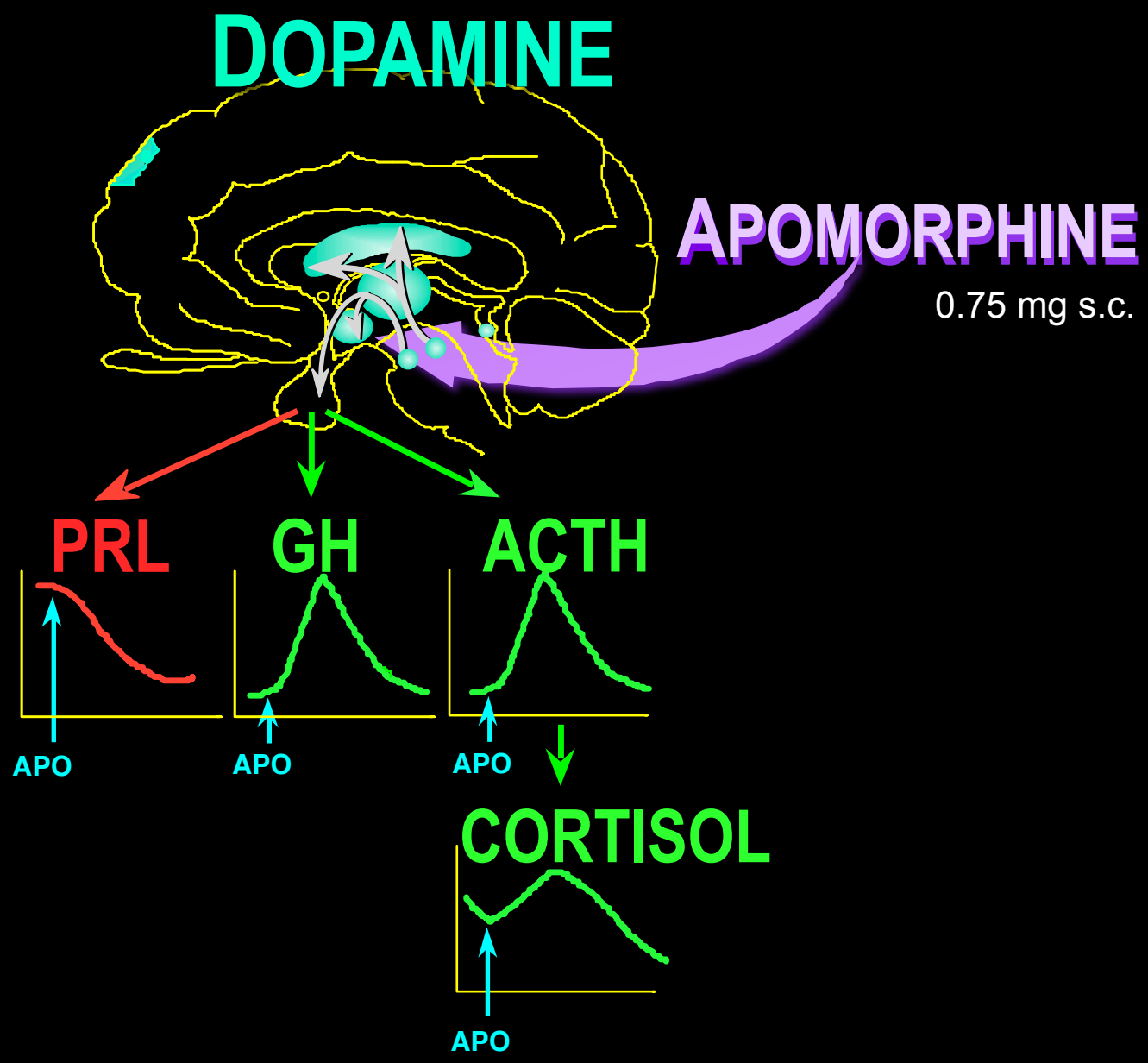
CRH: Corticotropin-releasing hormone ; GHRH: Growth hormone-releasing hormone; TRH: Thyrotropin-releasing hormone

# Regulation simplifiée de l'antéhypophyse

PRL: Prolactin
TSH: Thyrotropin
ACTH: Adrenocorticotropic hormone
GH: Growth hormone




E2: Estrogens
T3: Triiodotyronine
SRIF: Somatostatin
IGF1: Insuline-like growth factor




*PRL*: prolactin; *GH*: Growth hormone; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

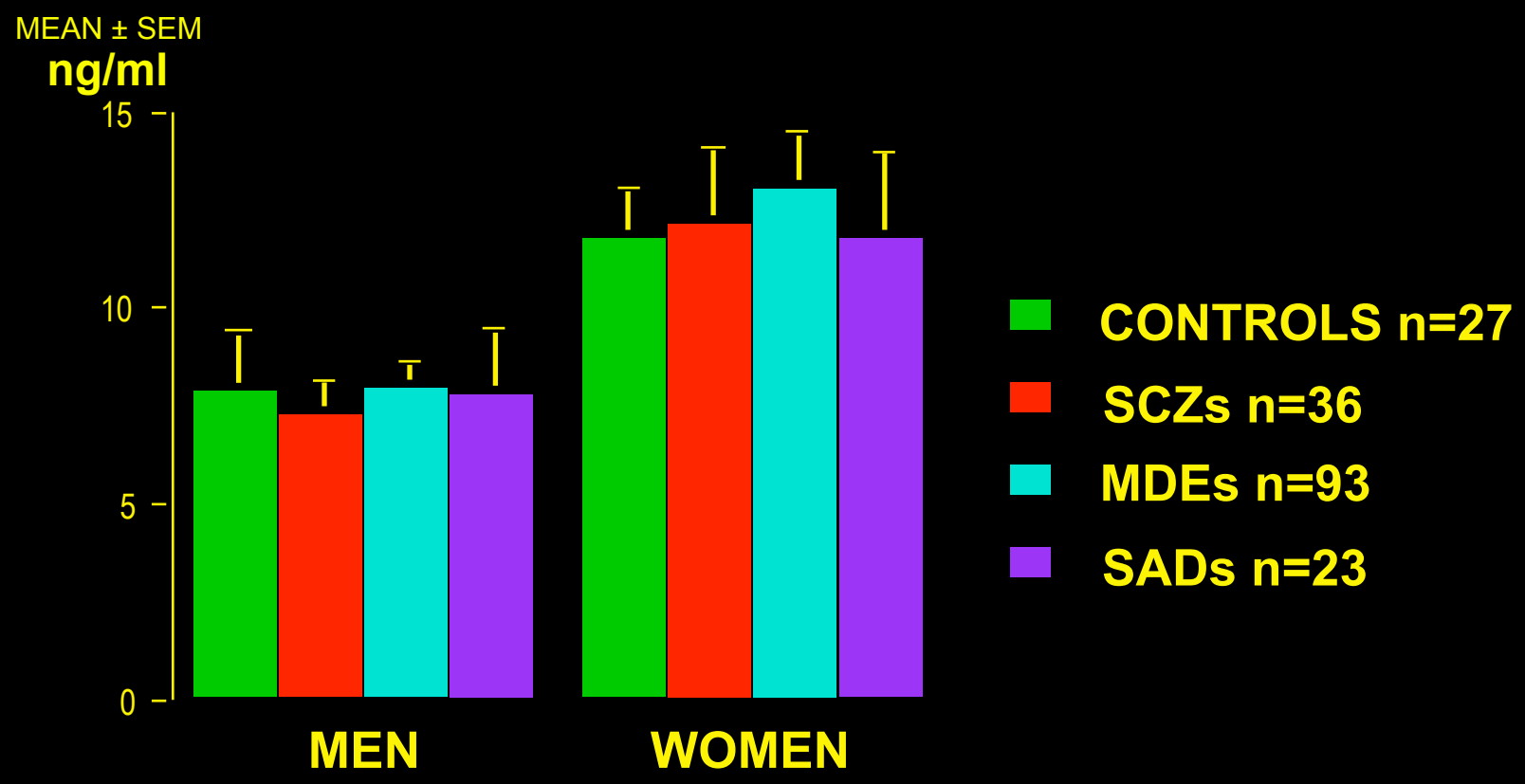
# Le test à l'apomorphine dans la schizophrénie

- Inhibition de la PROLACTINE
  - Normale *(Ettigi et al 1976; Meltzer et al 1984; Mokrani et al 1995; Meltzer & Lee 2001; Duval et al 2000, 2003)*
  - Diminuée *(Taminga et al 1977)*
  - Plus grande variabilité *(Rostrsen et al 1978)*
- Stimulation de l'Hormone de Croissance (GH)
  - Normale *(Taminga et al 1977; Meltzer et al 1984; Mokrani et al 1995)*
  - Diminuée *(Ettigi et al 1976)* ou émoussée *(Duval et al 2000)*
  - Augmentée *(Hirschowitz et al 1982; Muller-Spahn et al 1998)*
- Stimulation de l'ACTH/Cortisol
  - Diminuée *(Mokrani et al 1995; Meltzer & Lee 2001; Duval et al 2000, 2003)*

# Population étudiée

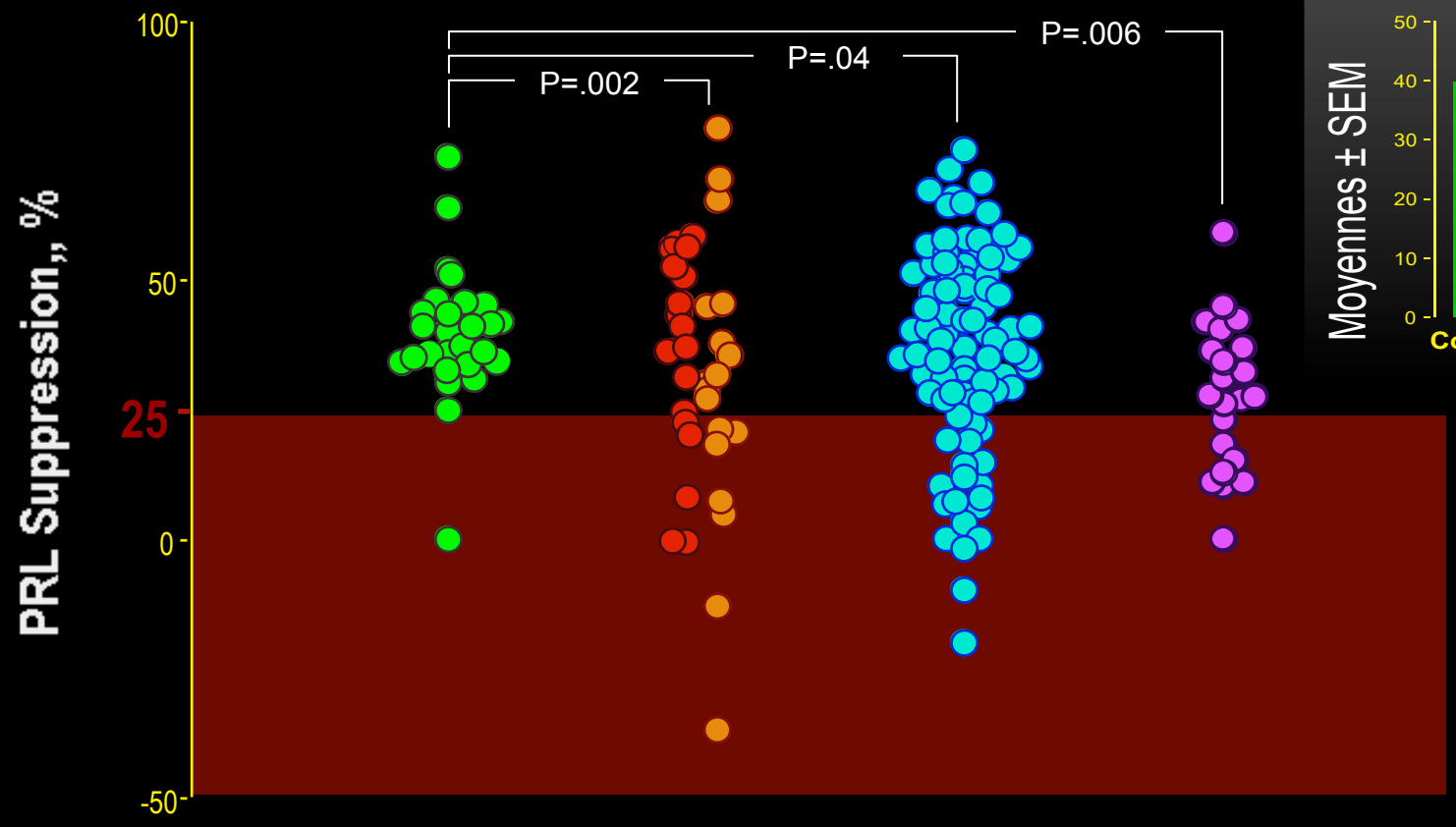
- All subjects were hospitalized
- All patients were drug-free for at least 2 weeks
- All subjects met strict criteria for technically valid tests
- Population studied n=179 (classification according DSM-IV criteria):
  - 36 Schizophrenic patients (25 M/11 F; mean age±SD: 32±9 y)
  - 93 Major Depressed patients (49M/ 44 F; mean age±SD: 37±11 y)
  - 23 Schizoaffective patients (11 M/ 12 F; mean age±SD: 34±9y)
  - 27 Healthy Controls (13 M/14 F; mean age±SD: 35±9y)

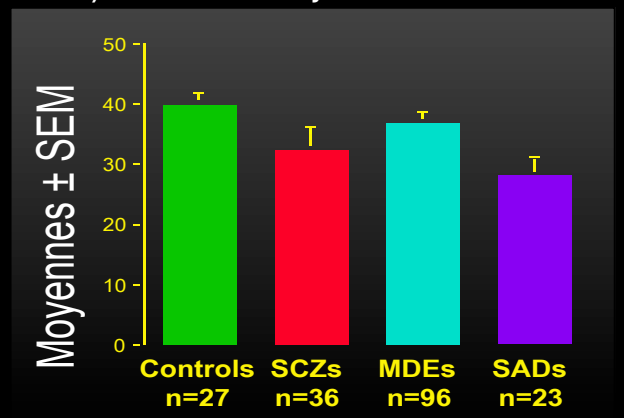
# Prolactinémies basales



# Réponses de PRL à l'Apomorphine

PRL sup. = {(BL *PRL AUC* - PA *PRL AUC*)/ BL *PRL AUC*} X 100

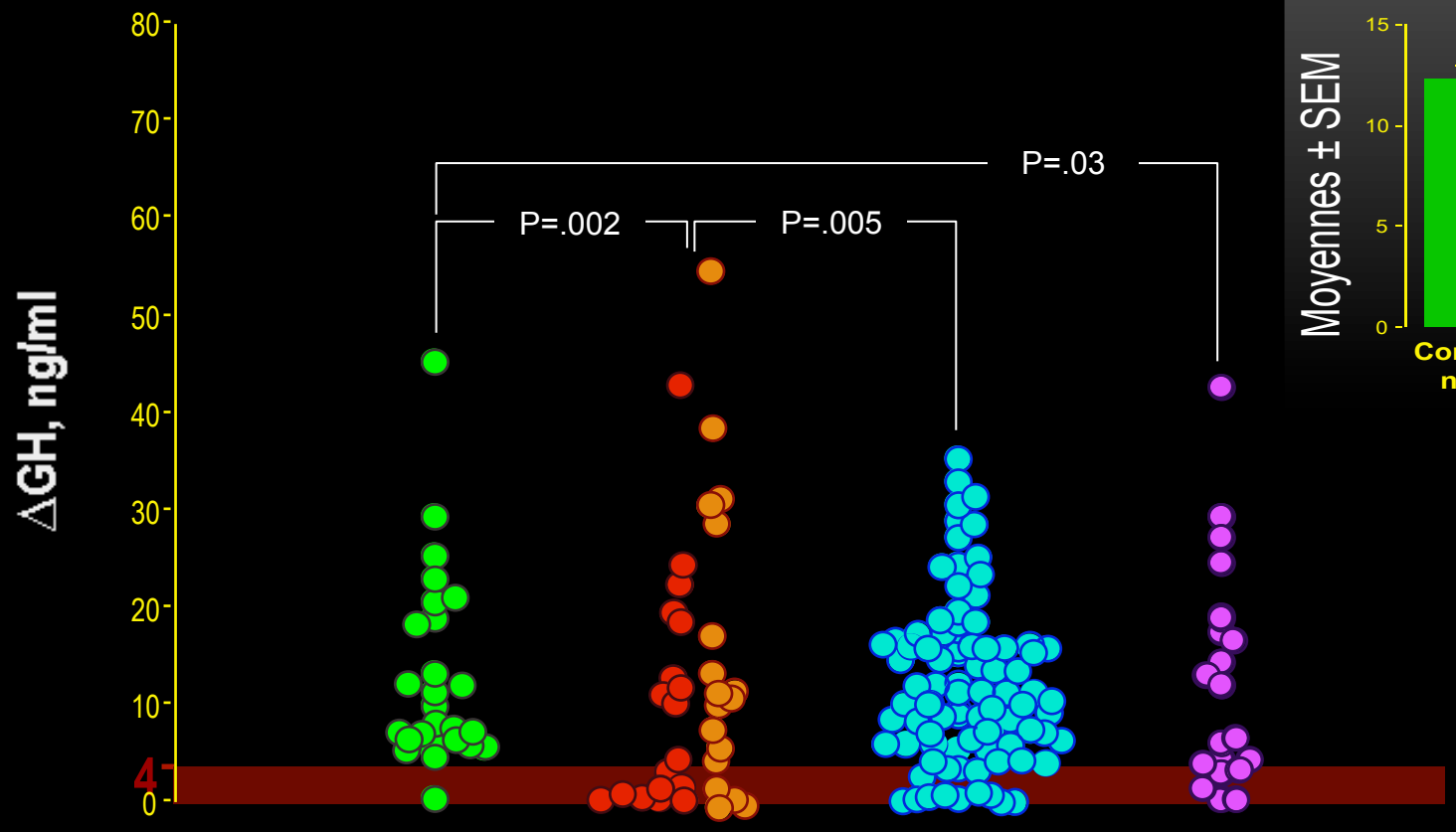


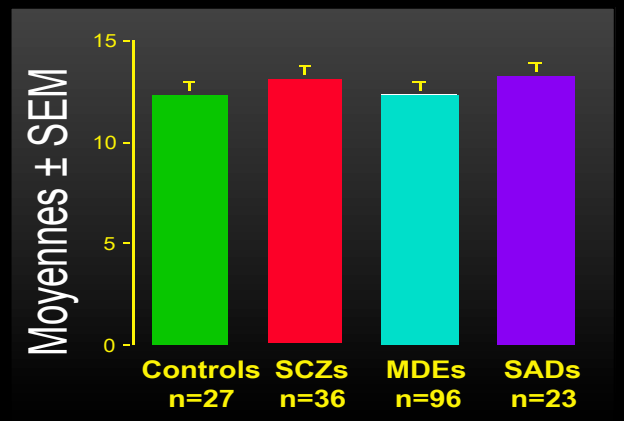




Paranoid Type
Disorganized Type

| | CONTROLS | SCZs | MDEs | SADs |
|---|---|---|---|---|
| Blunted Tests (%) | 1/27 (4%) | 13/36 (36%) | 22/93 (23%) | 8/23 (35%) |

# Réponses de GH à l'Apomorphine

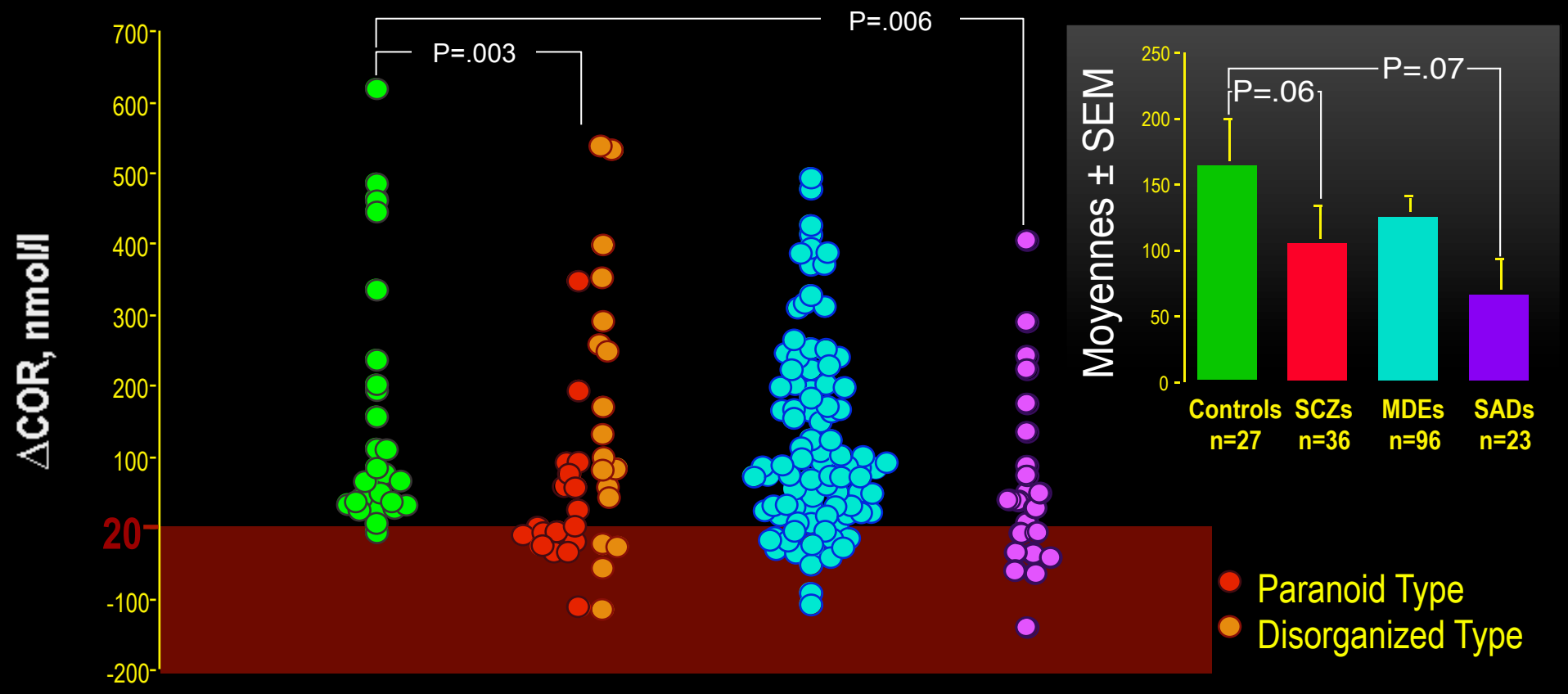



Paranoid Type
Disorganized Type

| | CONTROLS | SCZs | MDEs | SADs |
|---|---|---|---|---|
| Blunted Tests (%) | 1/27 (4%) | 13/36 (36%) | 16/93 (17%) | 6/23 (26%) |

# Réponses de cortisol à l'Apomorphine




| | CONTROLS | SCZs | MDEs | SADs |
|---|---|---|---|---|
| Blunted Tests (%) | 2/27 (7%) | 14/36 (39%) | 19/93 (20%) | 9/23 (39%) |

# Population étudiée

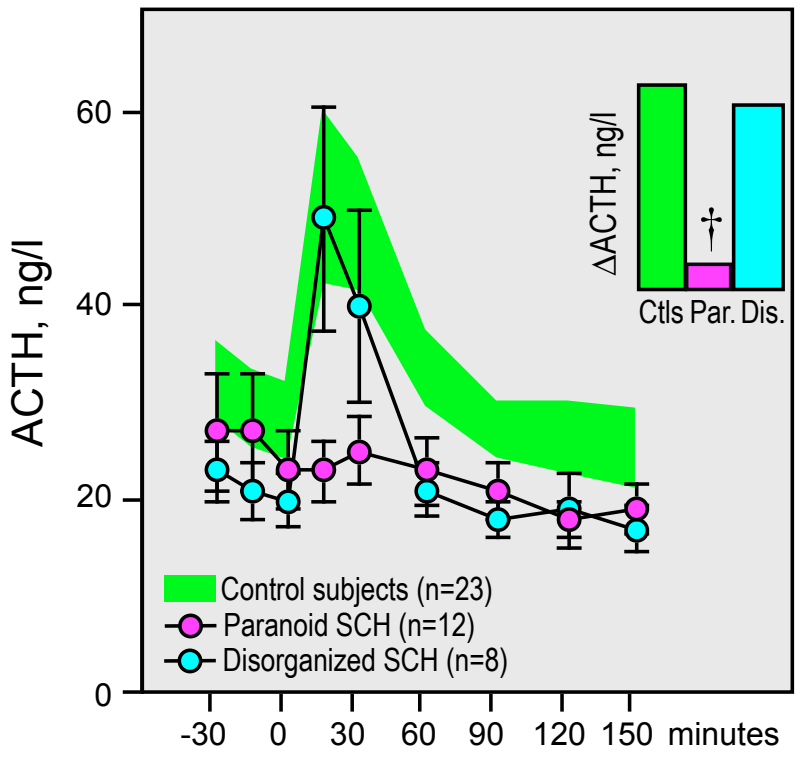
*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*

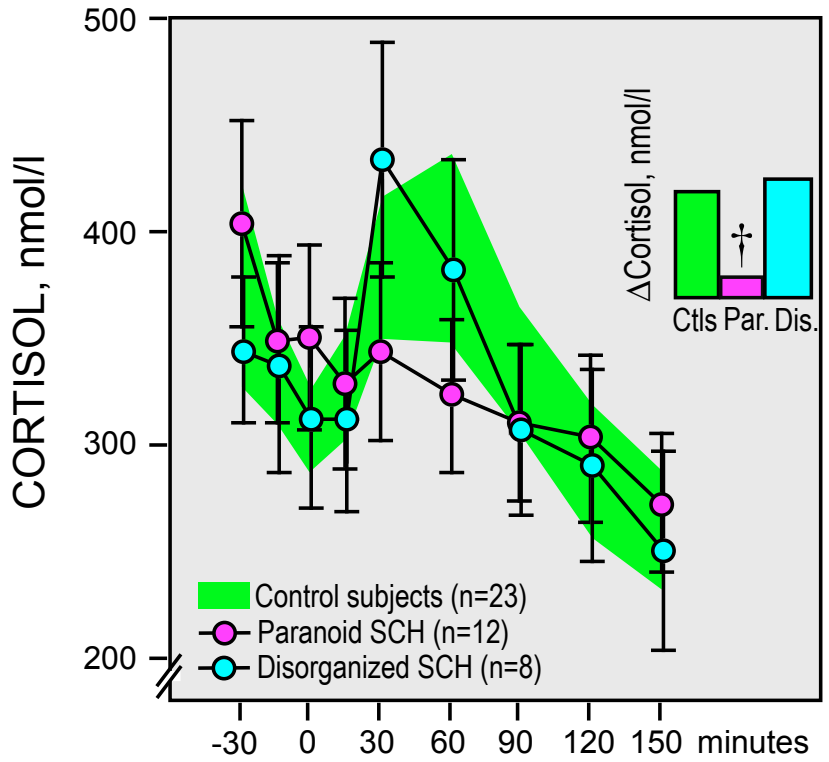
| | Controls n=23 | Schizophrenic patients | |
|---|---|---|---|
| | | Paranoid n=12 | Disorganized n=8 |
| Age, yrs | 34.2 ±1.5 | 35.4 ± 3.5 | 29.2 ± 2.2 |
| Gender, M/F | 11/12 | 6/6 | 3/5 |
| Weight, kg | 63.0 ± 1.9 | 64.5 ± 2.7 | 61.8 ± 3.1 |
| BPRS scores | | 57.4 ± 4.3 | 51.2 ±3.7 |
| HDRS scores | | 14.5 ± 1.7 | 14.8 ±1.7 |
| Psycht. drug-naive | | 7 | 4 |

Mean ± SEM

# Réponse d'ACTH et cortisol à l'apomorphine

*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*



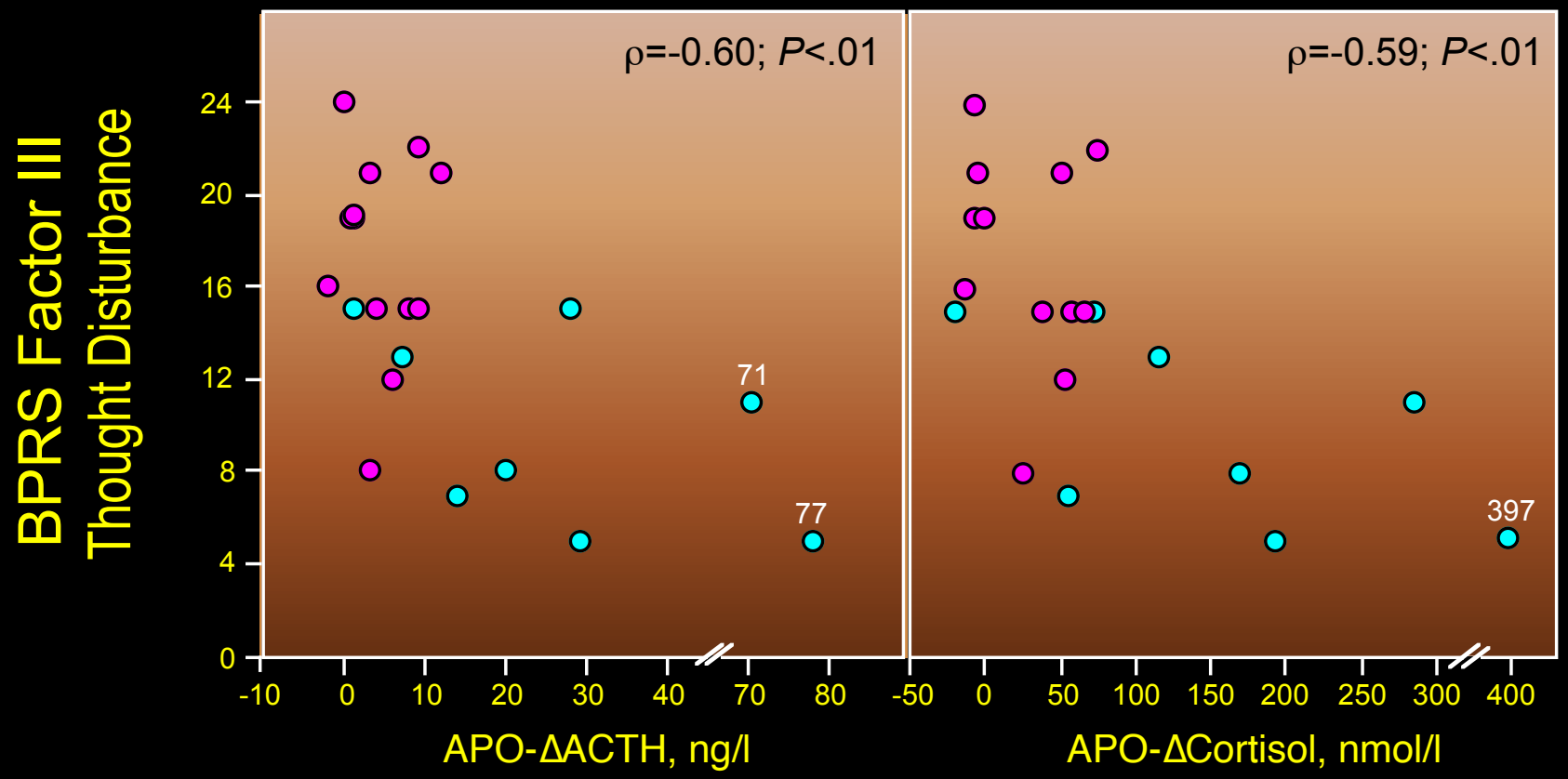

*Untreated schizophrenic inpatients without a history of attempted suicide*

# Relations entre les symptomes “positifs” & les réponses HPA à l’Apomorphine

*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*

- Paranoid
- Disorganized

} Patients

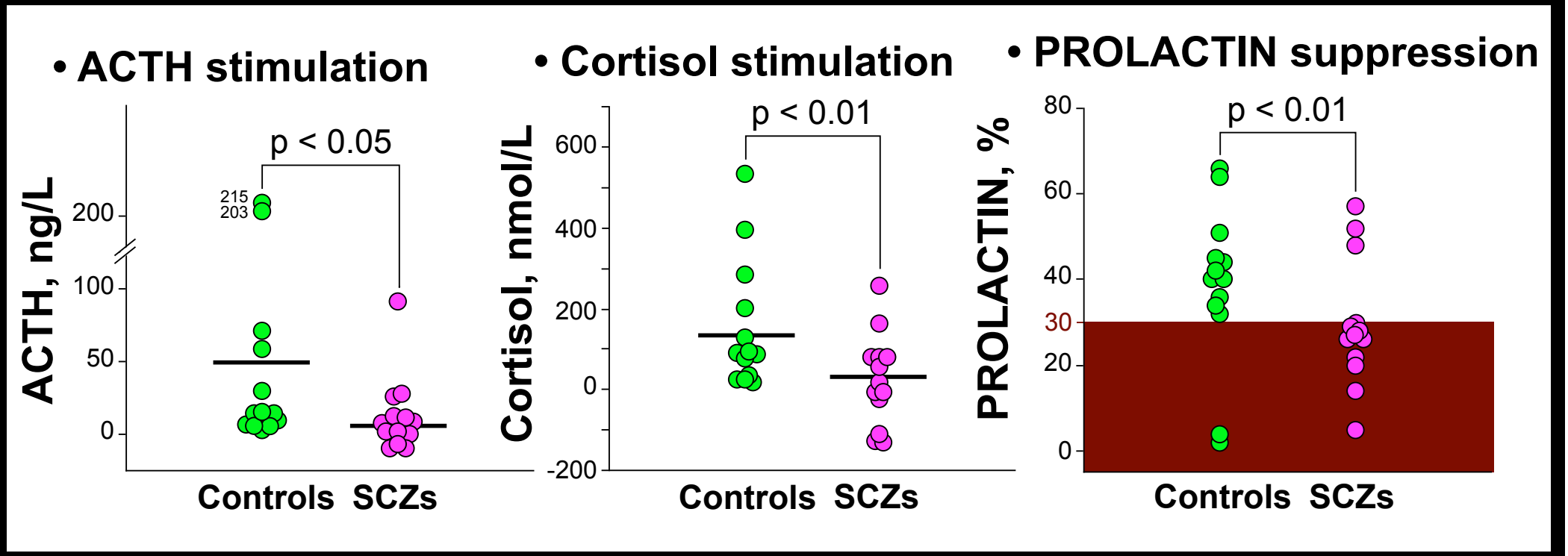



BPRS Factor III: conceptual disorganization, grandiosity, hallucinatory behavior, unusual thought content

# Réponses au test à l'Apomorphine chez des schizophrènes paranoïdes hommes

*Duval et al. Biol Psychiatry 2005; 57:130S*

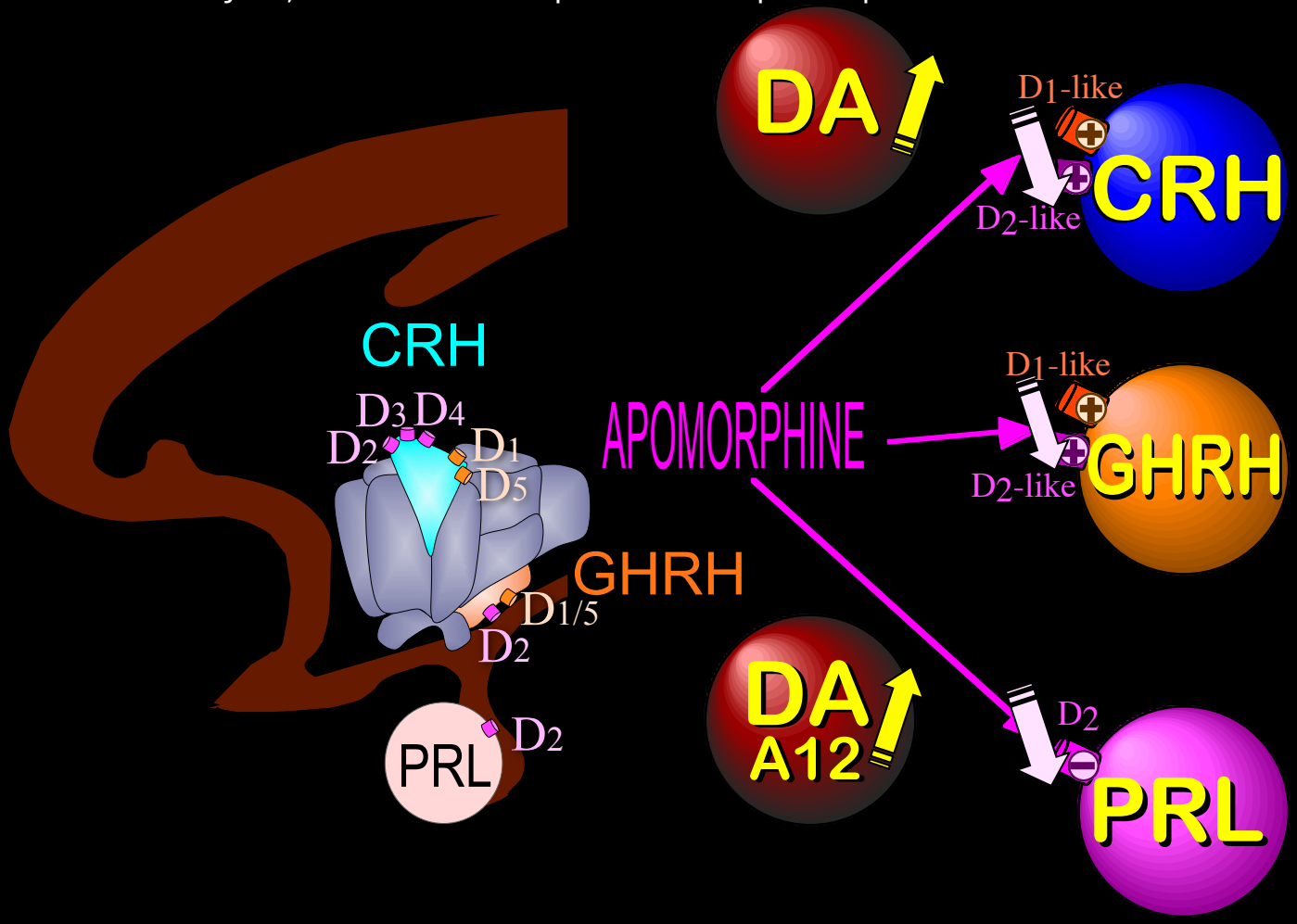
13 males control subjects, 13 untreated male paranoid schizophrenic patients.

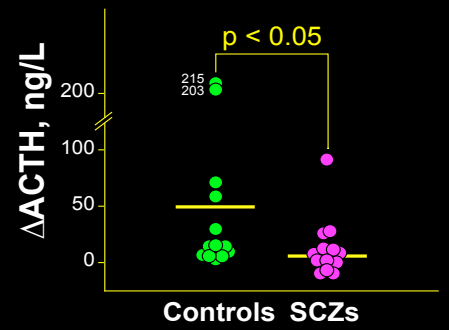


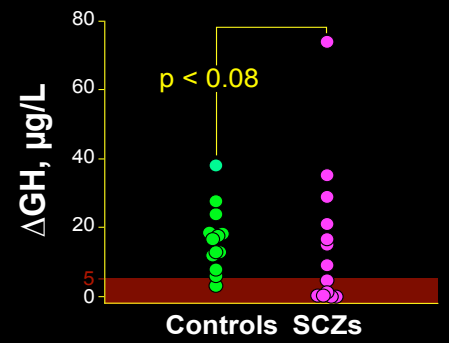
# Interprétation physiopathologique

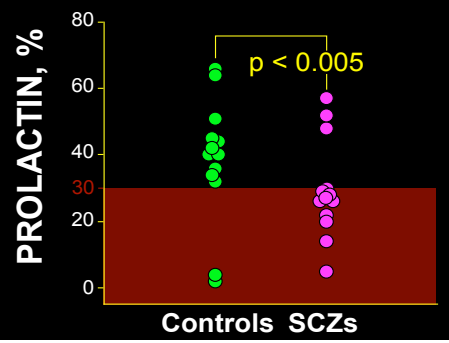
13 males control subjects, 13 untreated male paranoid schizophrenic patients.

*Duval et al. Biol Psychiatry 2005; 57:130S*

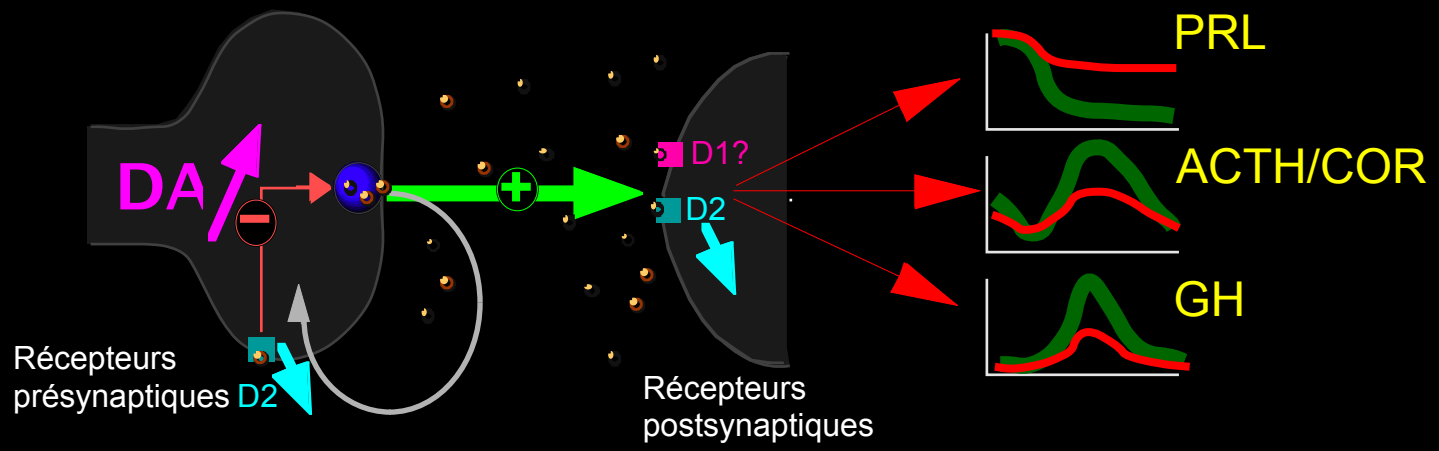


# Interprétation physiopathologique




- augmentation du turnover DA présynaptique
  - Primaire (1)
  - Secondaire à baisse d'activité des R-D2 (2)
- baisse d'activité des récepteurs D2 post-synaptiques(2)
  - Primaire (3)
  - Secondaire à augmentation du turnover de DA

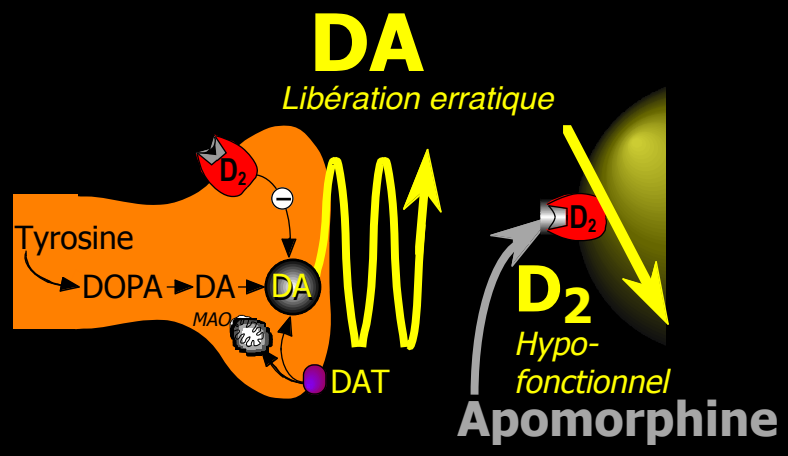
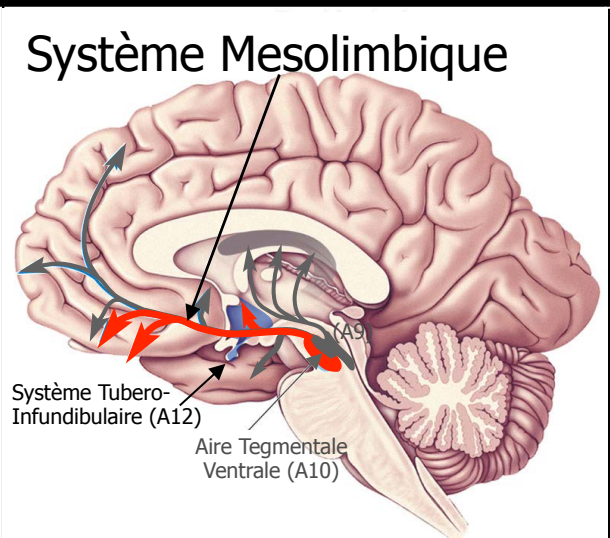
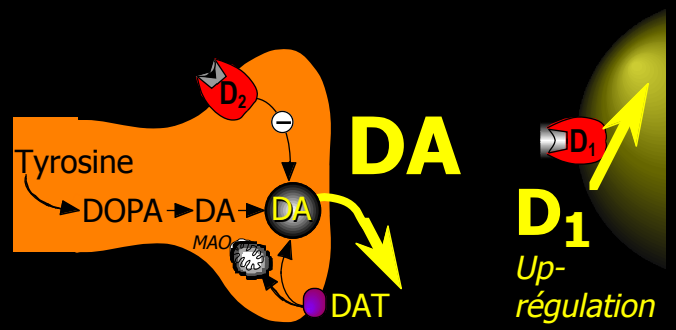
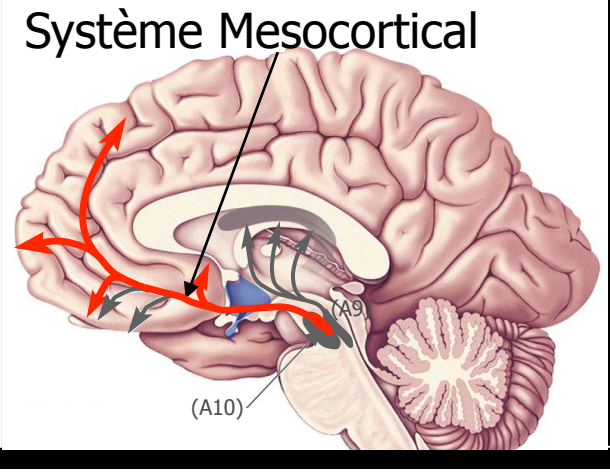
(1) accroissement d'activité de l'une ouplusieurs des étapes de la synthèse et de la libération de DA présynaptique

(2) par down-regulation (diminution du nombre) de r

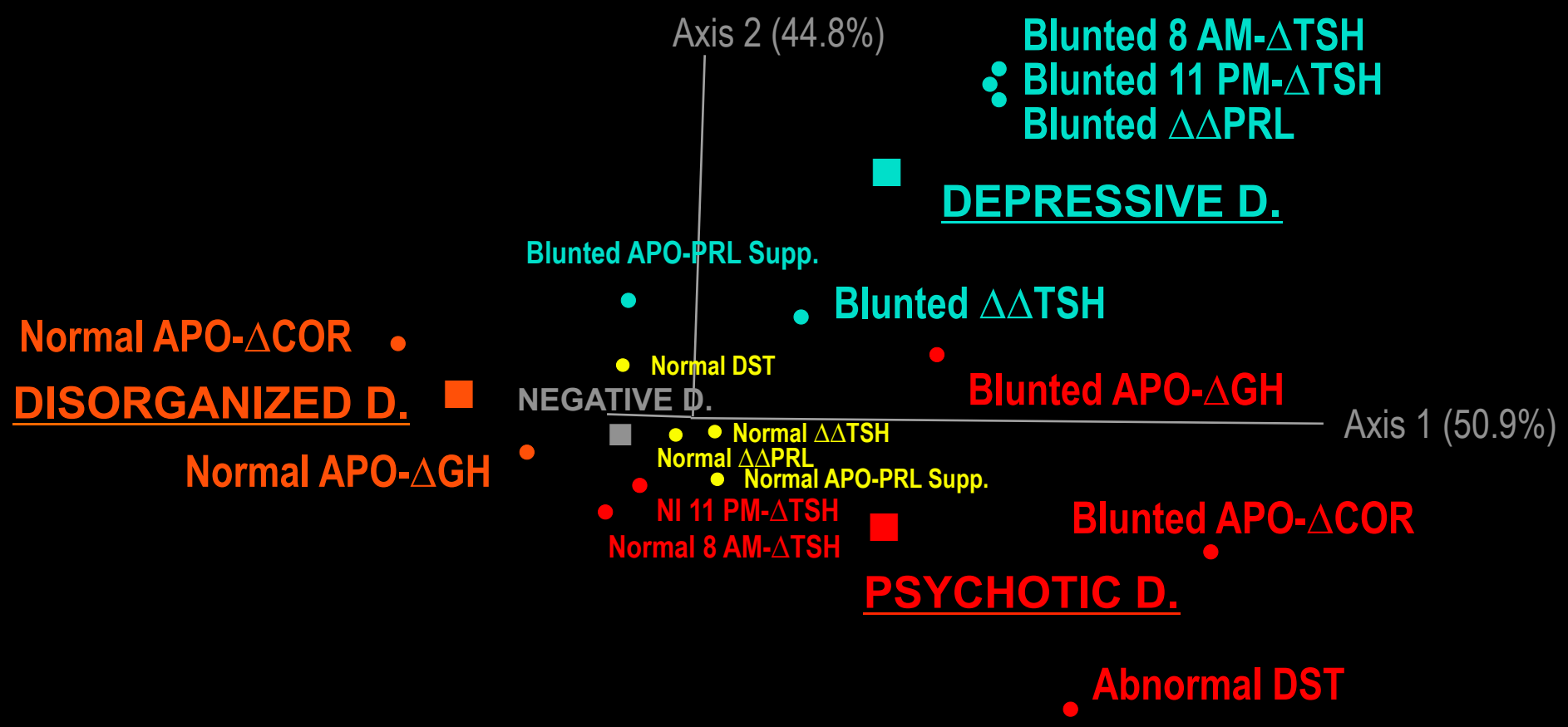
(3) prédisposition génétique?

Compatible avec l'hypothèse d'une hyperactivité DAergique centrale (↗du turnover) dans les formes "paranoïdes"

# Dysrégulations dopaminergiques et syndromes schizophréniques

| Dysrégulations DA | Systèmes DA | Syndromes |
|---|---|---|
|   |   | "Productif" |
|   |   | "Déficitaire" |

# Schizophrénie: approche dimensionnelle



# Hypothèses biologiques

1- Sytème Dopaminergique dysfonctionnel

2- Système sérotoninergique dysfonctionnel

3- Système glutamatergique dysfonctionnel

4- Système GABAergique dysfonctionnel

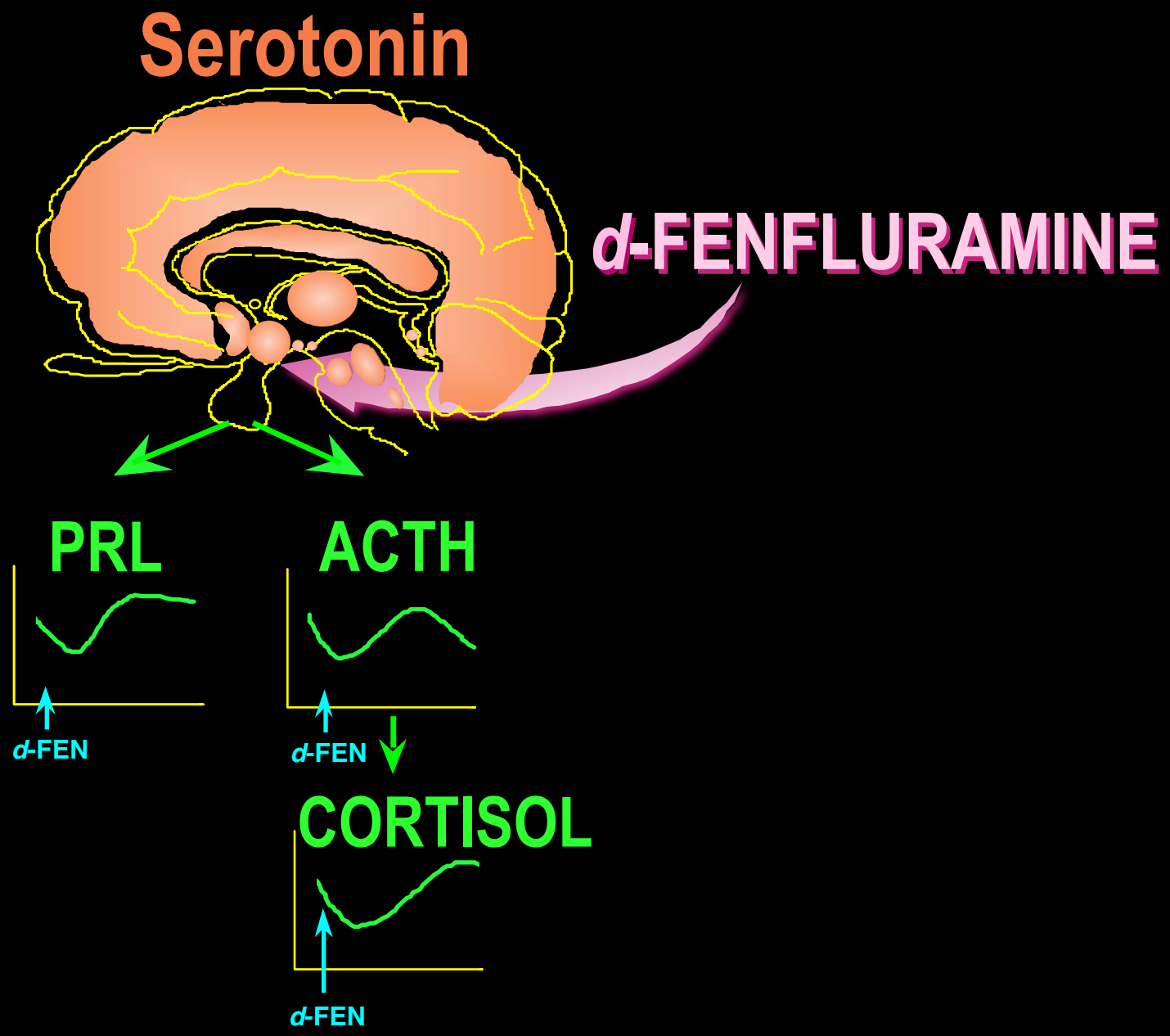
# Hypothèse sérotoninergique

Les antipsychotiques “atypiques” (clozapine, riperidone, olanzapine) — mais aussi certains neuroleptiqes “classiques” (aliphatiques) — ont une activité sur les voies sérotoninergiques

L’antagonisme des récepteurs 5-HT2 aurait un rôle dans la réduction de certains symptômes psychotiques (préférentiellement sur ceux de la série dissociative) et pourrait diminuer le risque de mouvements anormaux liés à l’antagonisme des récepteurs D2

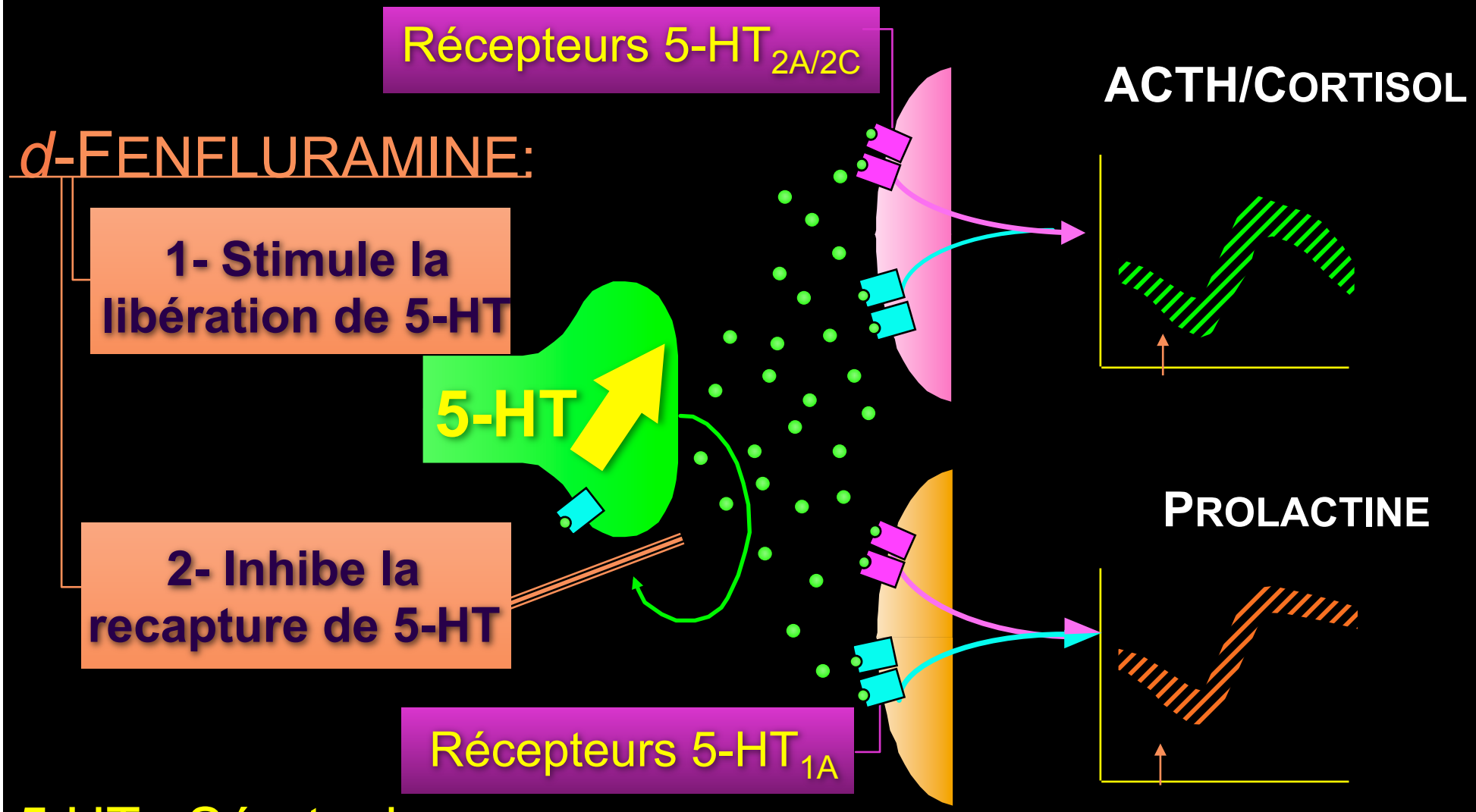
L’activité 5-HT est impliquée dans les comportements suicidaires et impulsifs (fréquement observés chez les patients schizopphrènes)

Psychoneuroendocrinologie : test à la d-fenfluramine




*PRL*: prolactin; *ACTH*: adrenocorticotropic hormone

# Test à la *d*-Fenfluramine (*45 mg per os*)

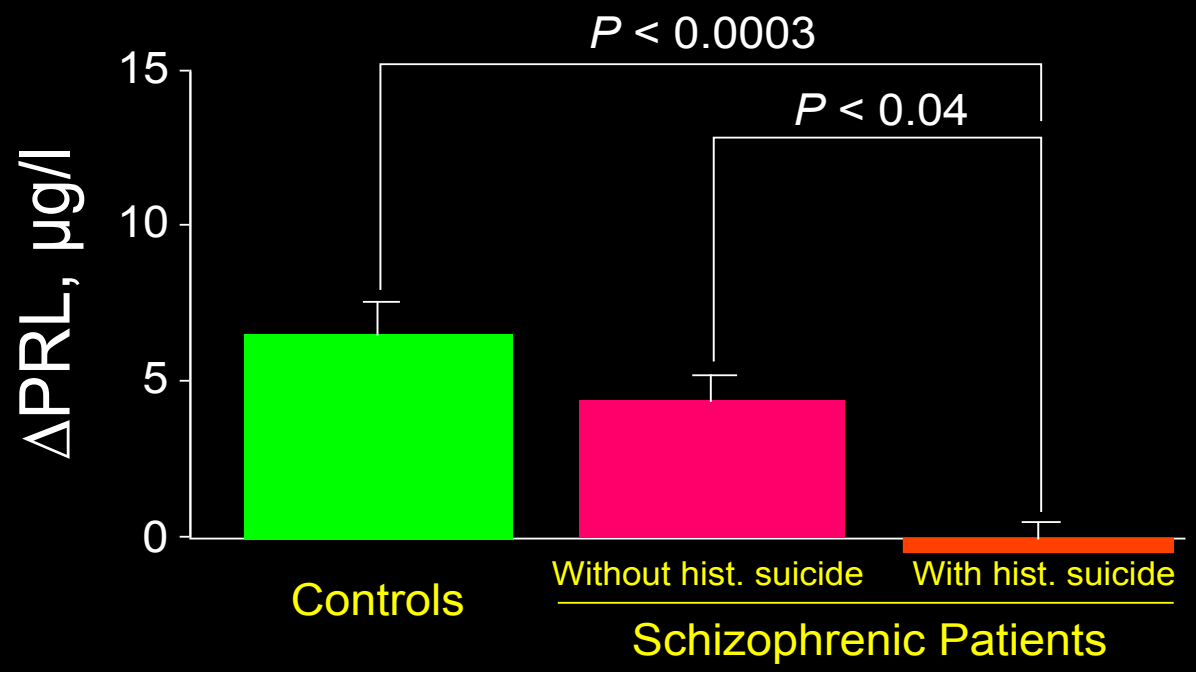



5 HT : Sérotonine

# Test à la d-FEN et Schizophrénie

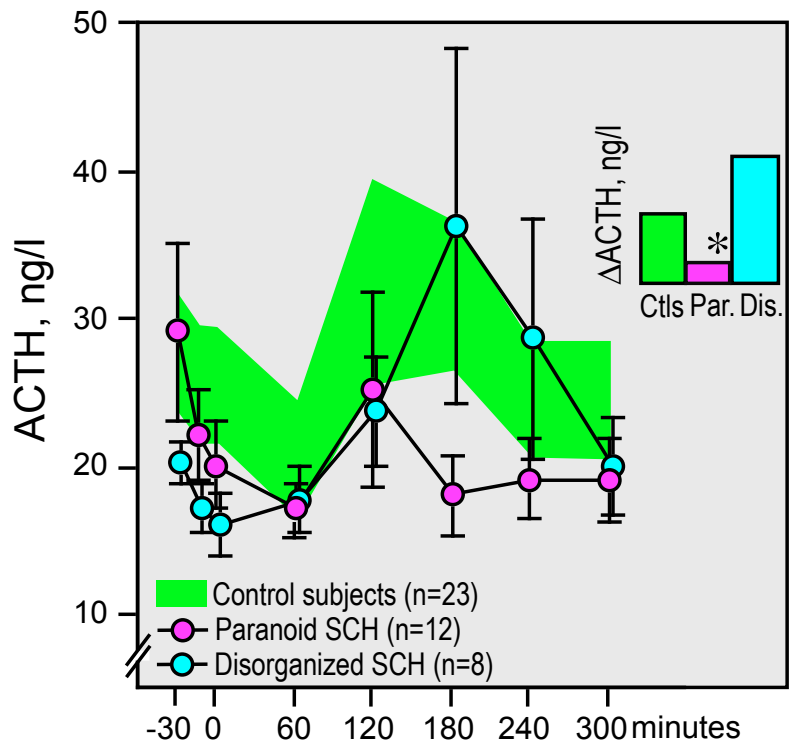
| | Controls (n=18) | Schizophrenic Patients | |
|---|---|---|---|
| | | with history of SA* (n=12) | without history of SA (n=21) |
| Age, yrs | 36.8 ± 11.4 | 30.4 ± 11.1 | 32.0 ± 11.7 |
| Sex (M/F) | 7/11 | 7/5 | 9/12 |
| HAMD-17 | ... | 12.0 ± 2.4 | 10.4 ± 3 |
| BPRS | ... | 50.6 ± 10 | 47.6 ± 7.0 |
| $PRL_B$, µg/l | 15.6 ± 7.0 | 16.9 ± 8.6 | 12.5 ± 8.5 |

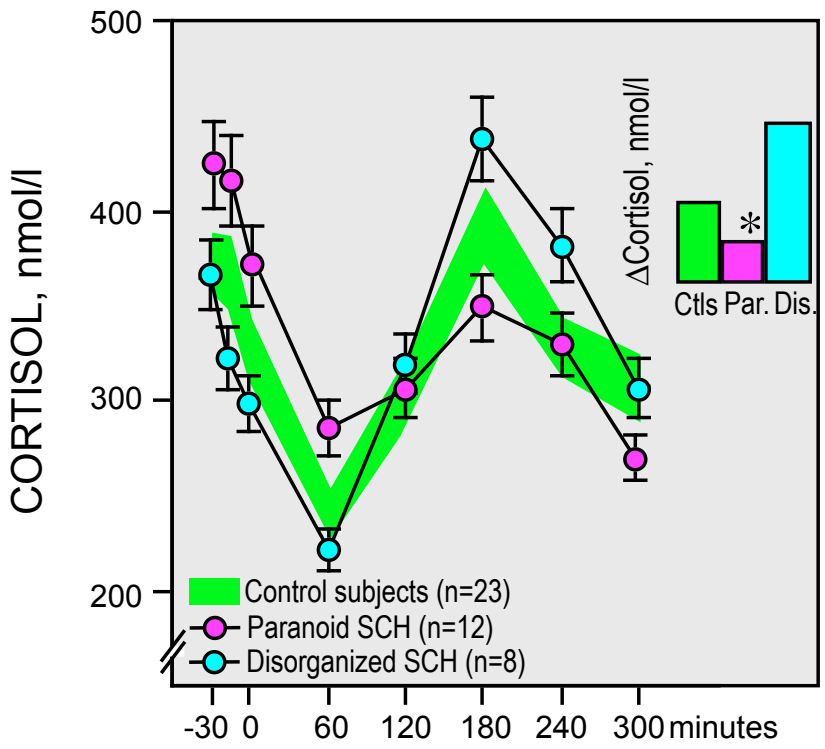
*SA: suicide attempt



# Réponse d'ACTH à la *d*-Fenfluramine

*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*



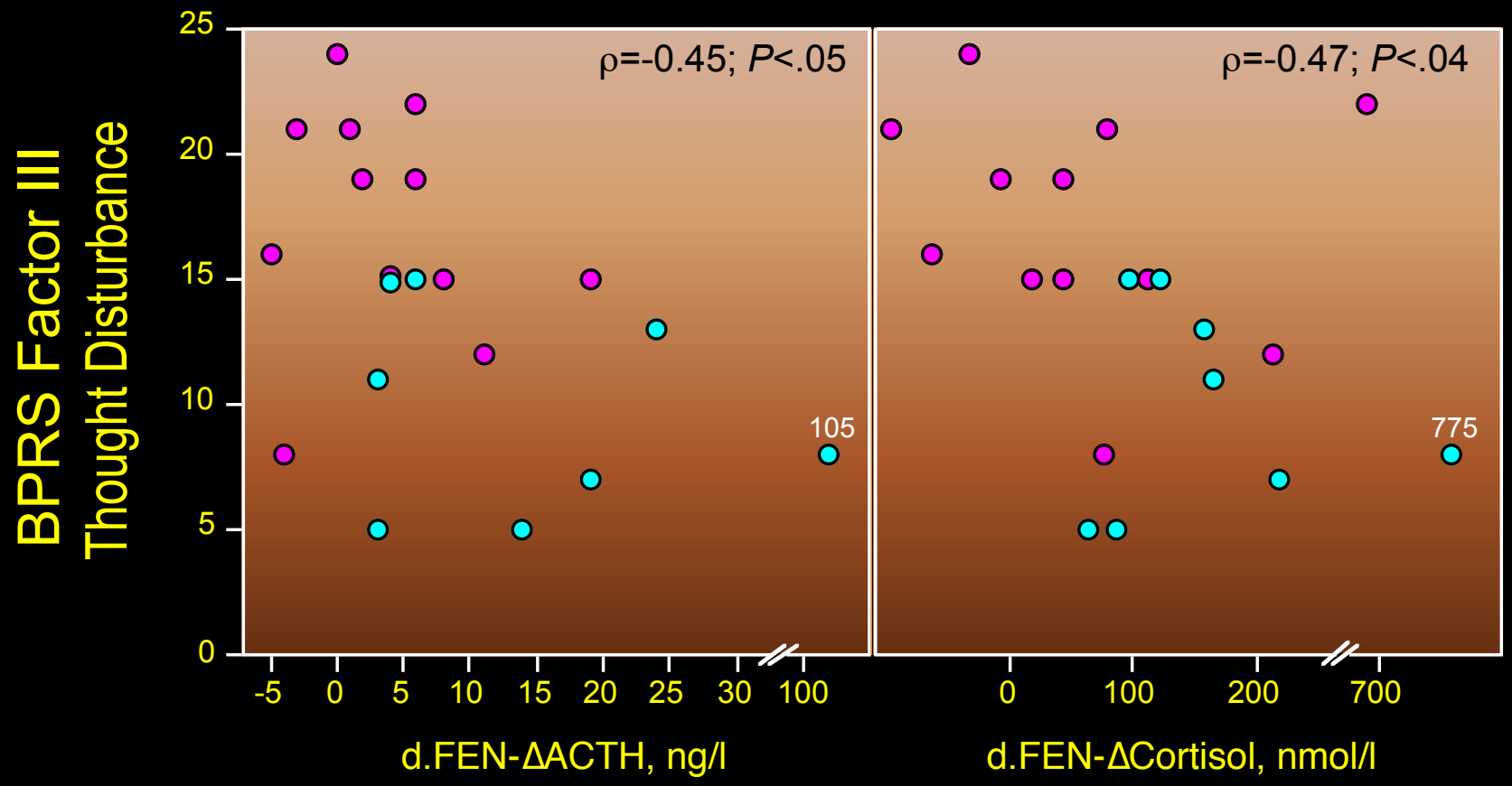

*Untreated schizophrenic inpatients without a history of attempted suicide*

# Relation entre les symptômes “positifs” & la réponse HPA à la *d*-Fenfluramine

*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*

- Paranoid
- Disorganized

} Patients

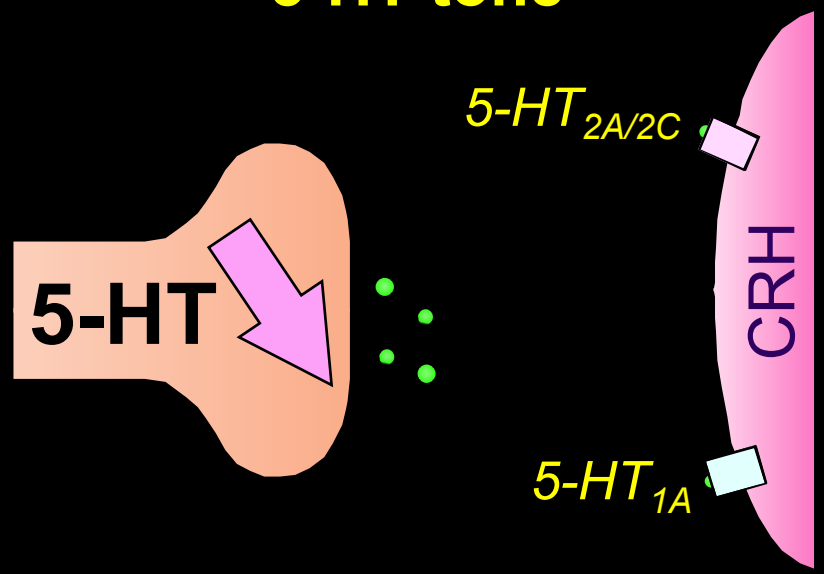



BPRS Factor III: conceptual disorganization, grandiosity, hallucinatory behavior, unusual thought content

# Hypothèses physiopathologiques

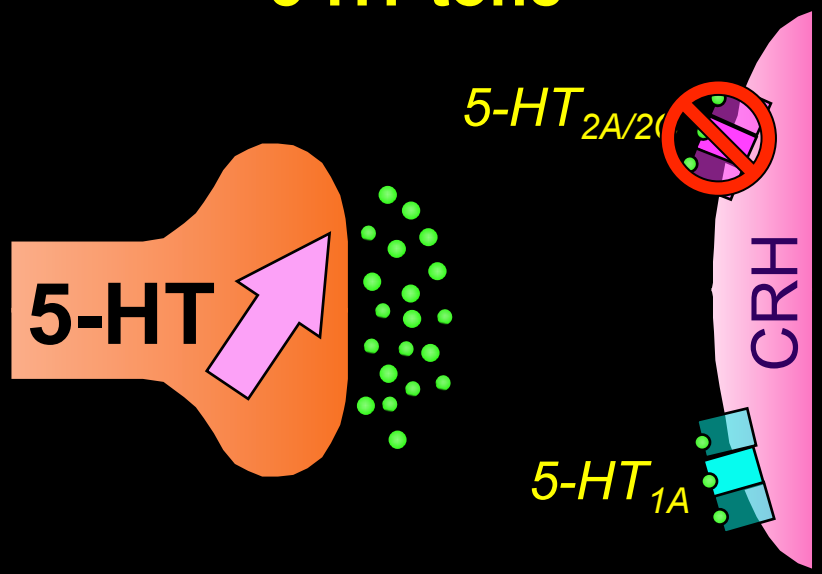
**Paranoid**
schizophrenic patients

**Relatively decreased 5-HT tone**




**Disorganized**
schizophrenic patients

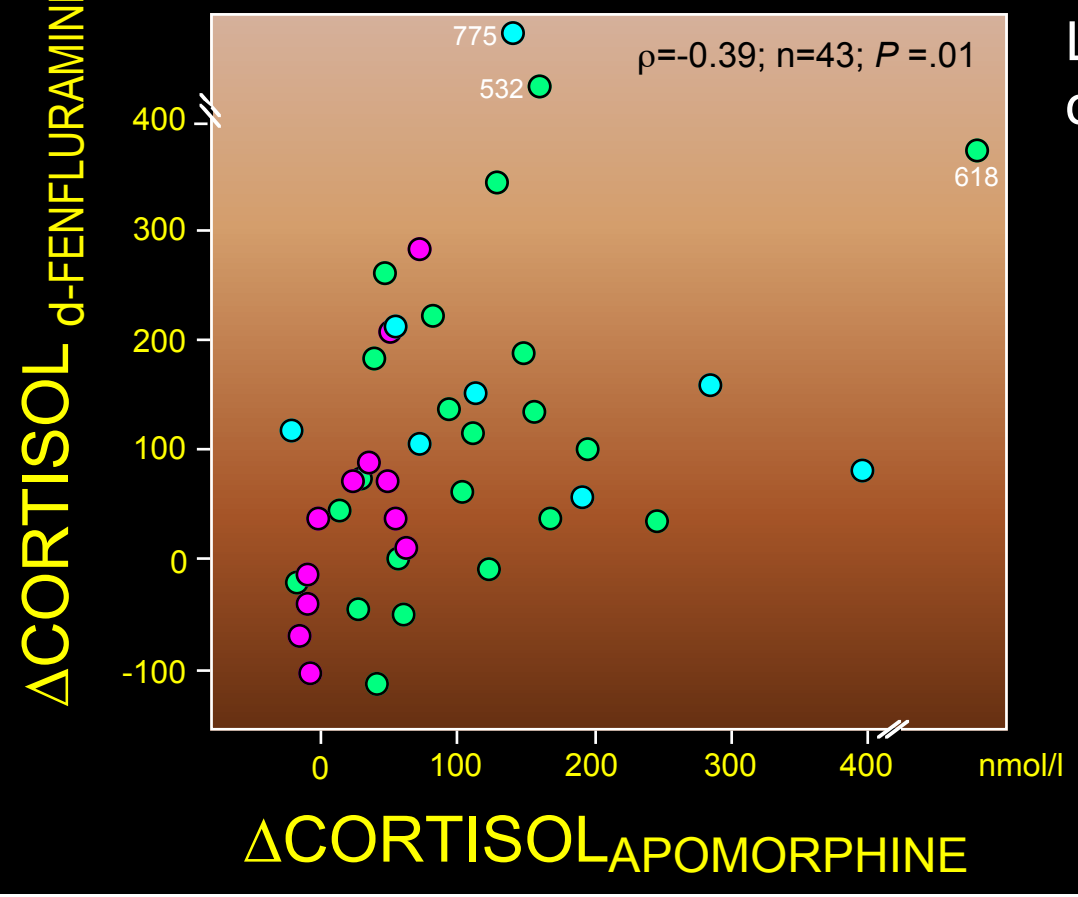
**Relatively increased 5-HT tone**



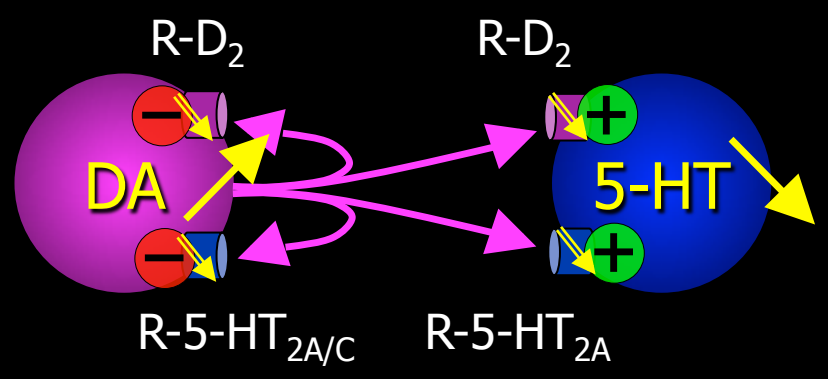
# Relations entre les réponses aux tests à la *d*-Fenfluramine & à l'Apomorphine

*Duval et al. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:627-642*

- Témoins
- SCZ Paranoïdes
- SCZ Désorganisés




L'activité sérotoninergique (5-HT) est corrélée à la fonctionnalité des R-$D_2$



# Hypothèses biologiques

1- Sytème Dopaminergique dysfonctionnel

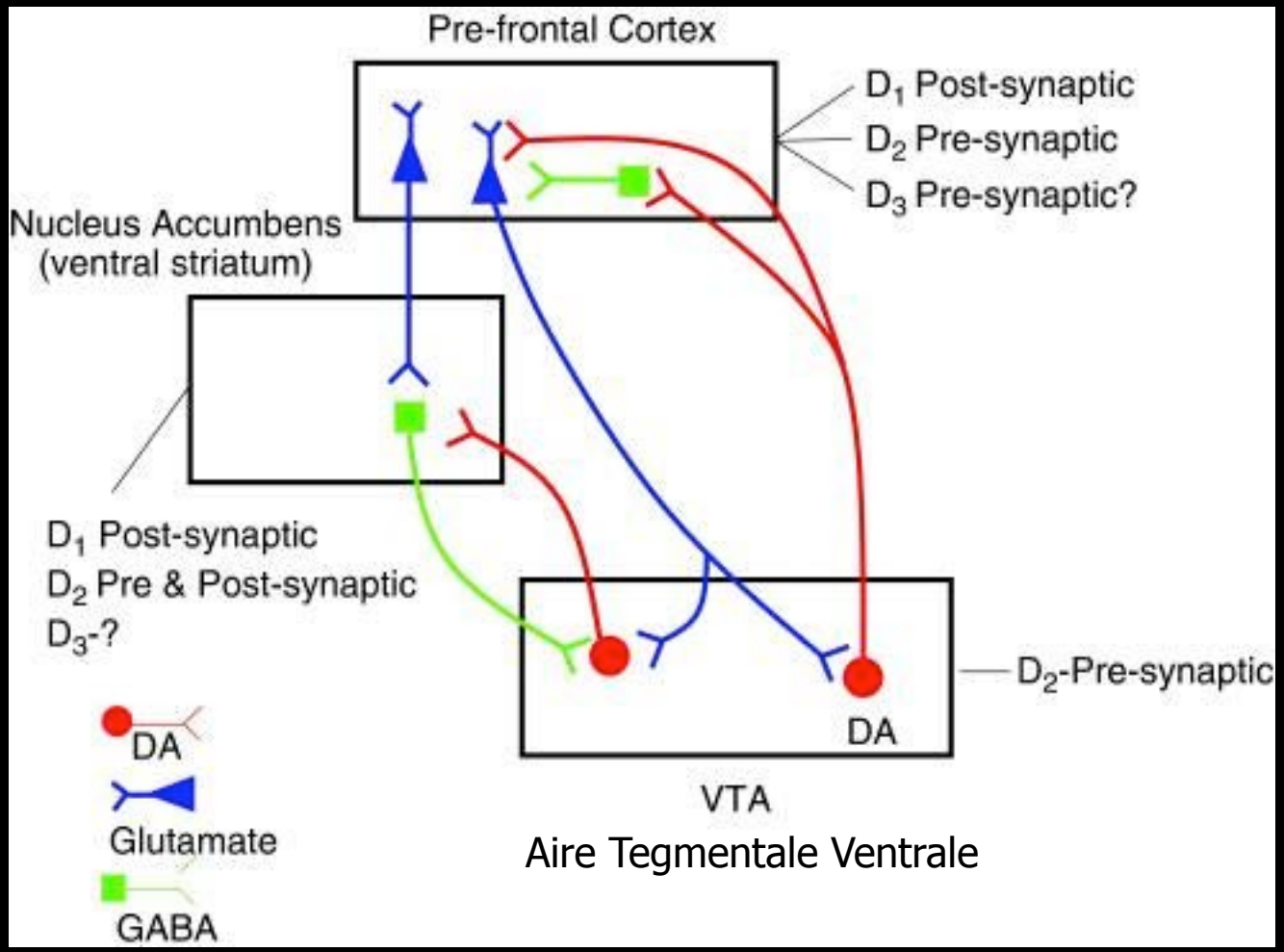
2- Système sérotoninergique dysfonctionnel

3- Système glutamatergique dysfonctionnel

4- Système GABAergique dysfonctionnel

# Interactions entre DA, GABA et GLU

*Marsden A. Br J Pharmacol. 2006; 147(S1): S136–S144.*



# Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie

Glutamate (acide aminé excitateur=> dépolarisation de mbne cell.; neurotoxique à doses élevées)

## • Évidences pharmacologiques

- Phencyclidine [PCP] (antagoniste des R-$GLU_{NMDA}$ ) => symptômes psychotiques
- Kétamine (antagoniste des R-$GLU_{NMDA}$ ) => s. positifs et négatifs (cognitifs): Tém, SCZ

*Halopéridol n'améliore pas les s. induits par kétamine; la clozapine réduit ces symptômes.*

## • Techniques d'investigation du système GLU

- études *post mortem* : (résultats contradictoires) altération des $R_{NMDA}$, $R_{AMPA}$, $R_{KA}$
- LCR : diminution du GLU chez SCH *(Tsai et al. 1998)*
- R-$GLU_{NMDA}$ : augmentation ou diminution dans ≠ régions cérébrales *(Meador-Woodruf et al. 2003)*

⇒*Hypothèse :*

Hypofonctionnalité du système glutamatergique cortical et sous-cortical, avec pour conséquence un dysfonctionnement des systèmes GABAergiques et une activation des systèmes DA mésolimbiques. (Carlsson et Carlsson, 1990)

# Hypothèse GABAergique de la schizophrénie

GABA (30% des neurones cérébraux ; effet inhibiteur=>hyperpolarisation de mbne cell.)

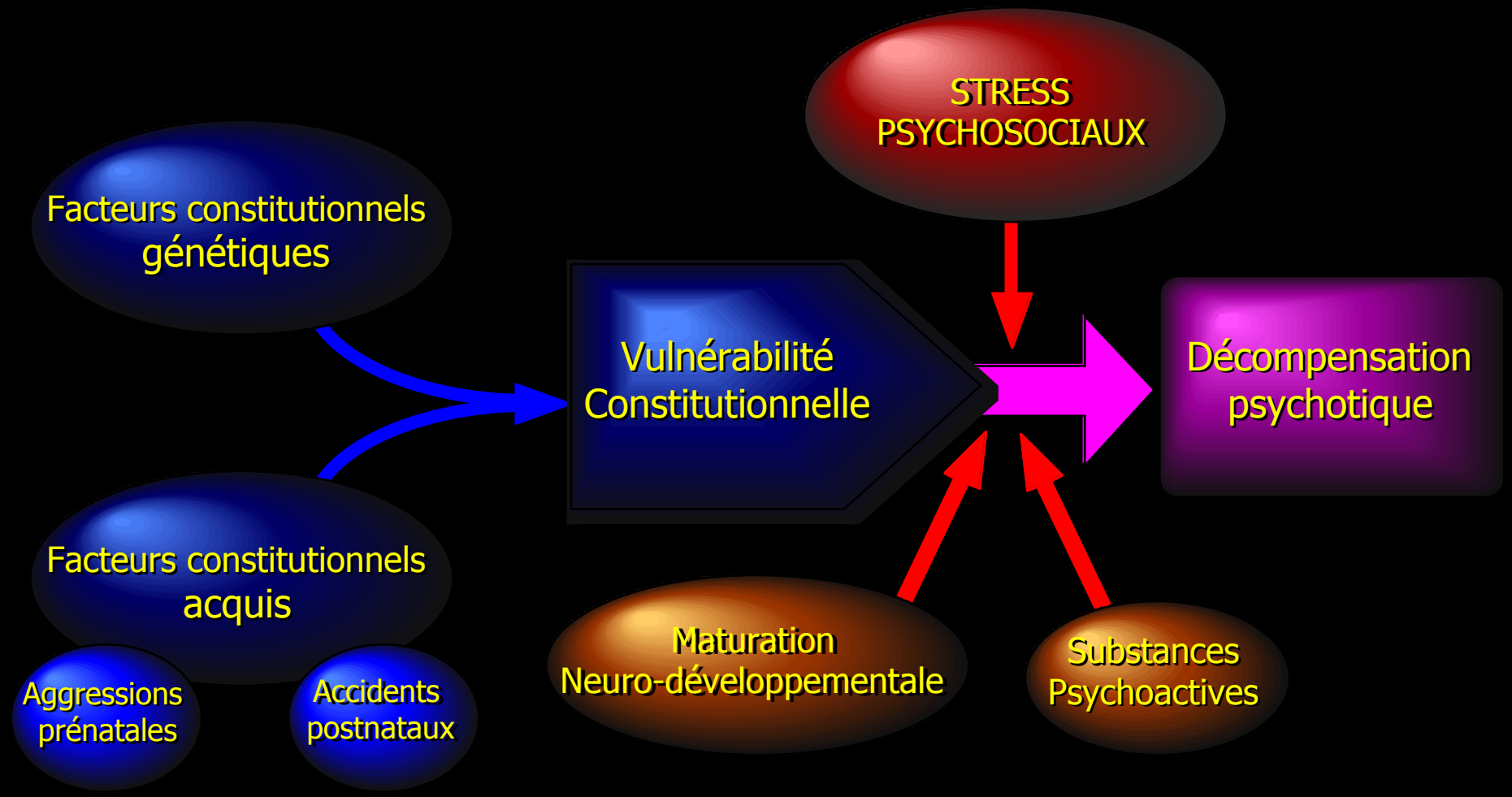
- Techniques d'investigation du système GABA

- études *post mortem* :
  - diminution de concentration dans le cortex préfrontal de SCZ *(Ohnuma et al 1999)*
  - diminution d'activité de l'enzyme de synthèse du GABA GAD67
  - altération des sites de recapture du GABA,
  - augmentaion de densité des R-$GABA_A$ (non confirmé in vivo en SPECT)

⇒*Hypothèse* : HYPOFONCTIONNEMENT du GABA à l'origine du déficit de l'inhibition de la transmission DA (Soares et Innis, 1999)

# Modèle vulnérabilité-stress des schizophrénies

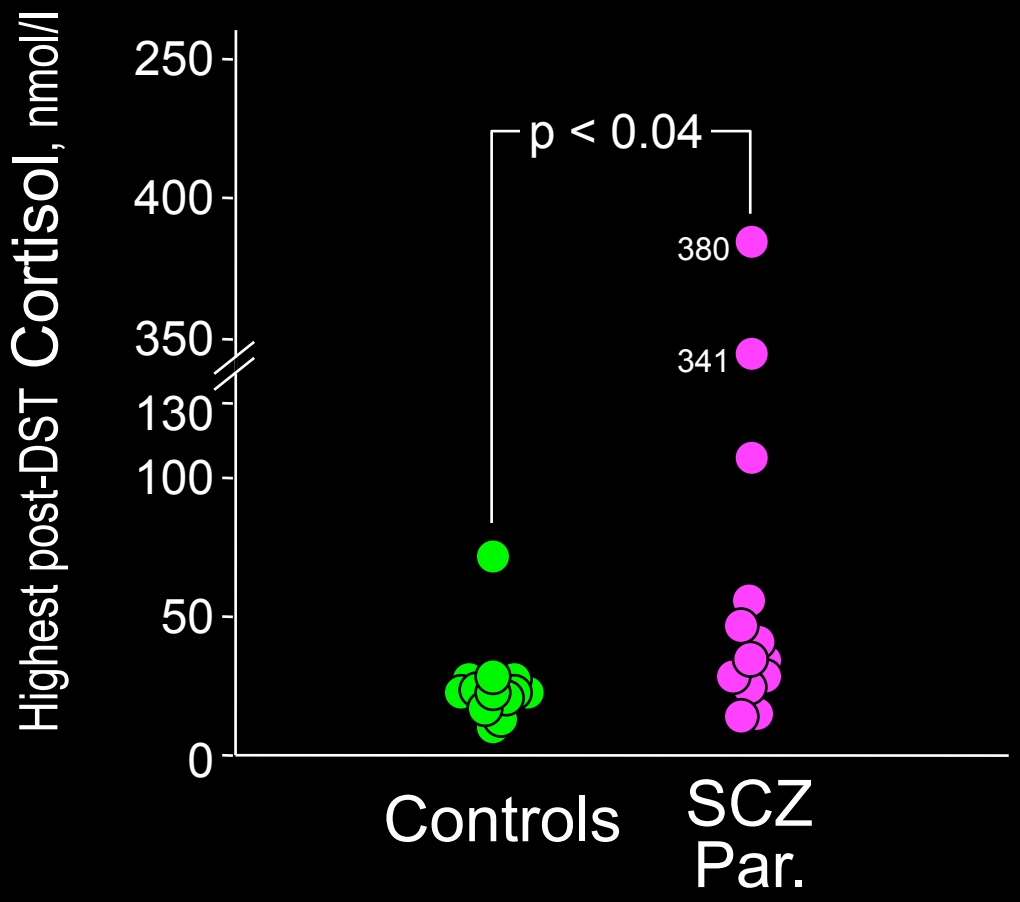
*Zubin et al., 1977; Walker et Diforio, 1997; Lalonde, 1999; Koenig et al., 2002; Bottéro 2008*

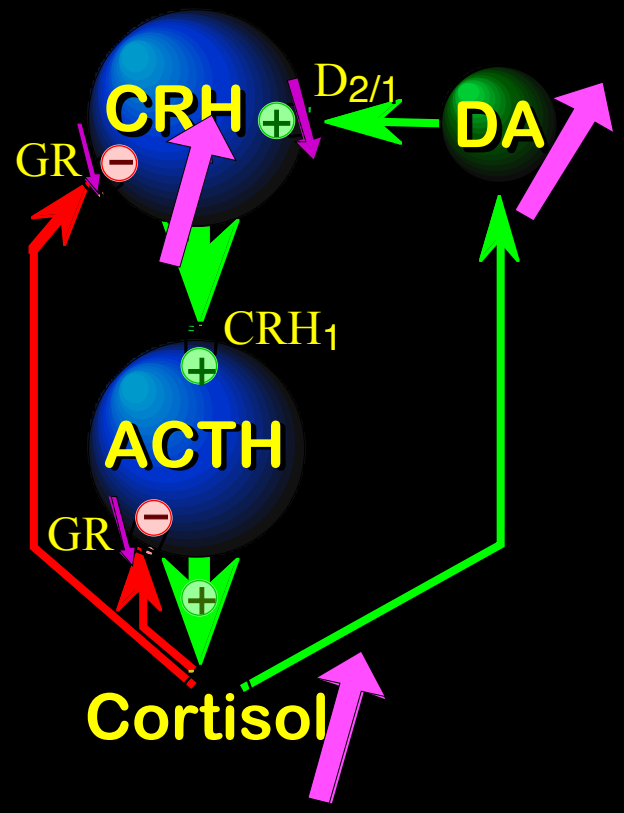


# Dexamethasone suppression test (DST)

13 males control subjects, 13 untreated male paranoid schizophrenic patients.

*Duval et al. Biol Psychiatry 2005; 57:130S*




*Untreated schizophrenic inpatients without a history of attempted suicide*

# Conclusions

Maladie unique à expression biologico-clinique multiple ?
=> *peu vraisemblable*
Maladies différentes regroupées sous la même étiquette diagnostique.
<=> grande hétérogénéité clinique, biologique, évolutive

Cause(s) inconnue(s)

Efficacité “mitigée” des thérapeutiques actuelles
- bonne sur la symptomatologie productive délirante
(NL classiques > “atypiques” mais effets secondaires plus importants)
- médiocre sur la symptomatologie déficitaire
(clozapine permet une “resocialisation” par un *contrôle* suffisant de la symptomatologie mais est assez peu efficace sur la symptomatologie productive)

# Perspectives physio-thérapeutiques

- L'hypothèse DAergique a évolué => concept de dysrégulation multifactorielle de la NT intégrant des interactions entre DA, 5-HT, glutamate, axe HPA (...) au niveau de réseaux neuronaux diversement altérés.

- L'hétérogénéité clinique est associée à une hétérogénéité neuro-biologique (facteur déterminant de la réponse thérapeutique).
=> Une meilleure caractérisation des altérations neurobiologique pourrait permettre l'élaboration de stratégies psychopharmaco-logiques plus adaptées.