

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Antidépresseurs et schizophrénies : revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2012

Par Mélanie FOURNIER

Jury

Président : Monsieur le Professeur Michel Goudemand

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Monsieur le Professeur Régis Bordet

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jacques Catteau

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
CHAPITRE 1. CAS CLINIQUES	6
I. CAS CLINIQUE N°1 : MR B.....	6
II. CAS CLINIQUE N°2 : MR M.....	9
III. QUESTIONS SOULEVEES	12
CHAPITRE 2. DEPRESSION ET SCHIZOPHRENIE	13
I. EPIDEMIOLOGIE	13
II. CLASSIFICATION DES SYMPTOMES DEPRESSIFS	14
A. CHRONOLOGIE D' APPARITION	14
B. CLINIQUE.....	15
C. LA DEPRESSION POSTPSYCHOTIQUE.....	18
D. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES	18
III. DIAGNOSTIC.....	19
A. DIAGNOSTIC POSITIF.....	19
B. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	20
IV. PRONOSTIC.....	22
CHAPITRE 3. INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES COMORBIDITES ASSOCIEES A LA SCHIZOPHRENIE.....	24
I. SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE.....	24
A. GENERALITES	26
B. TRICYCLIQUES	28
C. INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE.....	31
D. INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE.....	31
E. INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE	35
F. AUTRES ANTIDEPRESSEURS	36
G. MAINTIEN DU TRAITEMENT	37
II. RISQUE SUICIDAIRE.....	38
III. TROUBLES ANXIEUX	41
A. GENERALITES	41
B. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF	42
IV. ABUS DE SUBSTANCES	44
A. GENERALITES	45
B. TABAC	46
C. ALCOOL.....	47
D. OPIACES	48
V. DISCUSSION.....	50

CHAPITRE 4. INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS DANS CERTAINES DIMENSIONS DE LA SCHIZOPHRENIE	53
I. SYMPTOMATOLOGIE NEGATIVE	53
A. GENERALITES	53
B. TRICYCLIQUES ET APPARENTES	56
C. INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE	57
D. INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE.....	58
E. INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE	66
F. AUTRES ANTIDEPRESSEURS	66
II. SYMPTOMATOLOGIE POSITIVE.....	70
III. PSYCHOPATHOLOGIE GENERALE	72
IV. TROUBLES COGNITIFS	74
V. AUTRES.....	77
A. PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE	77
B. SYMPTOMES EXTRAPYRAMIDAUX INDUITS PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES	80
C. AUTRES SYMPTOMES	84
VI. DISCUSSION	85
CHAPITRE 5. QUALITE DE VIE.....	88
I. SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE ET QUALITE DE VIE.....	90
II. SYMPTOMATOLOGIE NEGATIVE ET QUALITE DE VIE	96
III. AUTRES FACTEURS ASSOCIES A LA QUALITE DE VIE.....	98
A. TROUBLES COGNITIFS	98
B. TROUBLES ANXIEUX	99
IV. EFFETS DES ANTIDEPRESSEURS SUR LA QUALITE DE VIE.....	101
CHAPITRE 6. ANTIPSYCHOTIQUES ET AUTRES TRAITEMENTS DANS LA DEPRESSION CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES	103
I. ANTIPSYCHOTIQUES	103
A. EFFET DYSPHORIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES	103
B. EFFICACITE ANTIDEPRESSIVE DES ANTIPSYCHOTIQUES	106
II. TRAITEMENTS REGULATEURS DE L'HUMEUR.....	125
A. LITHIUM	126
B. CARBAMAZEPINE ET ACIDE VALPROIQUE	127
C. LAMOTRIGINE.....	128
III. DISCUSSION	130
CHAPITRE 7. APPROCHE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES	133
I. PHYSIOPATHOLOGIE.....	133
A. RAPPELS	133
B. SYMPTOMES NEGATIFS	134
C. SYMPTOMES DEPRESSIFS	135
II. EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES SUR LES SYMPTOMES DEPRESSIFS, NEGATIFS ET COGNITIFS	136
A. DYSPHORIE INDUITE PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES	136

B.	ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE DES ANTIPSYCHOTIQUES.....	137
C.	ACTIVITE ANTIDEFICITAIRE DES ANTIPSYCHOTIQUES.....	139
D.	ACTIVITE PRO-COGNITIVE DES ANTIPSYCHOTIQUES.....	140
III.	MECANISMES D’ACTION IMPLIQUES DANS LA SYNERGIE ANTIDEPRESSEUR – ANTIPSYCHOTIQUE	144
A.	INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES	145
B.	DOPAMINE, SEROTONINE ET NORADRENALINE	148
C.	GABA (ACIDE GAMMA-AMINO BUTYRIQUE) ET GLUTAMATE.....	152
D.	FACTEURS NEUROTROPHIQUES ET CYTOKINES.....	154
IV.	DISCUSSION	156
	CHAPITRE 8. EFFETS SECONDAIRES.....	160
I.	EFFETS SECONDAIRES SPECIFIQUES AUX ANTIDEPRESSEURS.....	160
A.	REACTIVATION D’UNE SYMPTOMATOLOGIE DELIRANTE.....	160
B.	MAJORATION DU RISQUE SUICIDAIRE	161
C.	AUTRES	162
II.	EFFETS SECONDAIRES LIES A L’ASSOCIATION ANTIDEPRESSEUR -ANTIPSYCHOTIQUE 163	
A.	EFFETS SUR LES SYMPTOMES EXTRAPYRAMIDAUX	163
B.	SYNDROME METABOLIQUE	164
III.	DISCUSSION	168
	CHAPITRE 9. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.....	170
I.	TRAITEMENT DE LA DEPRESSION CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE.....	170
A.	RECOMMANDATIONS ISSUES DE META-ANALYSES DE LA LITTERATURE.....	171
B.	RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.....	172
II.	PRISE EN CHARGE DU RISQUE SUICIDAIRE CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES..	174
III.	TRAITEMENT DES SYMPTOMES NEGATIFS ET COGNITIFS CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES	175
IV.	AUTRES INDICATIONS DES TRAITEMENTS ANTIDEPRESSEURS CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES	176
V.	PRECAUTIONS D’EMPLOI.....	177
	CONCLUSION.....	178
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	181
	ANNEXE 1. CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	204
	ANNEXE 2. ABREVIATIONS UTILISEES	208

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie complexe, dont les signes cliniques varient d'un patient à l'autre et évoluent au cours du temps chez un même patient. La prise en charge s'avère souvent difficile, en termes d'adhésion aux soins et d'observance thérapeutique, mais également en ce qui concerne le choix des traitements. En effet, les antipsychotiques se montrent habituellement très efficaces sur les symptômes positifs tels que les hallucinations, les productions délirantes, mais cette efficacité reste souvent limitée sur les symptômes négatifs, tels que l'anhédonie, l'aboulie, le retrait social, qui se révèlent fréquemment source d'un important handicap sur le plan fonctionnel.

En outre, des troubles comorbides peuvent venir se surajouter aux symptômes psychotiques, comme par exemple un épisode dépressif ou un trouble anxieux, et ainsi compliquer davantage encore la prise en charge de ces patients.

Plus de la moitié des patients schizophrènes présentent une symptomatologie dépressive (1) responsable d'une souffrance significative, mais souvent mal identifiée, et ce en raison de l'absence de critères cliniques clairement définis. La dépression doit en effet être différenciée de la symptomatologie négative ou déficitaire, avec laquelle elle partage de nombreuses caractéristiques cliniques, mais aussi de certains symptômes extrapyramidaux secondaires à l'utilisation des traitements antipsychotiques. L'inclusion récente de la dépression post-psychotique comme une entité clinique à part entière dans les classifications internationales démontre l'intérêt croissant porté à cette problématique, dont les conséquences ne sont pas négligeables en termes de pronostic (2).

Une enquête internationale sur la prise en charge de la dépression au cours de la schizophrénie, dont les résultats ont été publiés en 2001 (2), a montré que près des trois quarts des psychiatres américains ayant identifié un syndrome dépressif chez un patient schizophrène ont prescrit un traitement antidépresseur adjuvant. On constate depuis plusieurs années une augmentation de la polymédication comprenant des traitements antidépresseurs et antipsychotiques (3).

L'utilisation d'un traitement antidépresseur chez un patient présentant un épisode dépressif semble a priori naturelle, mais qu'en est-il lorsque cette symptomatologie se surajoute à une pathologie schizophrénique ?

Plusieurs questions sont ainsi soulevées :

Est-ce que l'efficacité des traitements antidépresseurs a été prouvée dans cette population ?

Existerait-il d'autres indications chez les patients schizophrènes pour les traitements antidépresseurs que les épisodes dépressifs ?

Les antipsychotiques de seconde génération, dont les propriétés thymorégulatrices sont reconnues, présentent-ils une certaine efficacité dans cette indication ?

L'effet désinhibiteur des antidépresseurs pourrait-il réactiver une phase délirante ?

L'association des antidépresseurs et des antipsychotiques représente-t-elle un risque ?

La base de données Medline a été interrogée à l'aide de mots-clés relatifs à l'utilisation des antidépresseurs et au traitement de la schizophrénie. Les références citées dans certains articles sélectionnés ont également été utilisées.

Ce travail de recherche vise à regrouper et à évaluer les données actuellement disponible dans la littérature susceptibles d'apporter des éléments de réponse à ces questionnements, afin de guider au mieux la pratique clinique quotidienne.

CHAPITRE 1. CAS CLINIQUES

Ce chapitre reprend l'histoire clinique de deux patients rencontrés au cours de mon internat, le premier présentant un trouble schizoaffectif, et le second, hospitalisé au long cours, une schizophrénie d'évolution déficitaire.

Ces deux patients ont reçu à plusieurs reprises au cours de leur prise en charge un traitement antidépresseur, soit dans le cadre d'un épisode dépressif, soit en raison d'une symptomatologie négative persistante et invalidante.

I. Cas clinique n°1 : Mr B.

Monsieur B. est un patient de 46 ans, hospitalisé à l'EPSM de Bailleul le 29/10/2011 suite à une intoxication médicamenteuse volontaire.

Il est divorcé depuis un an, vit seul, est père de deux enfants âgés de 9 et 5 ans qu'il voit de façon irrégulière. Il est sans emploi, et touche l'AAH.

Sur le plan somatique, on retrouve pour seuls antécédents une intoxication tabagique évaluée à environ 15 paquets-années, et une sigmoïdite opérée en juillet 2005.

Le premier contact de Mr B. avec le CMP a lieu en 1984 après qu'il ait été réformé de son service militaire, avec pour motifs une bizarrerie de contact et des propos incohérents. Il vivait à l'époque chez ses parents, qui rapportaient alors une labilité de l'humeur ancienne.

La première hospitalisation a lieu en mars 1984 ; elle dure 4 mois, et est suivie d'une deuxième hospitalisation en janvier 1986 pour un deuxième épisode sensiblement identique, dont les caractéristiques cliniques ont permis de poser un diagnostic de schizophrénie paranoïde. Plusieurs hospitalisations de courte durée (de 2 à 7 jours) leur ont succédé au cours de l'année 1986, puis une hospitalisation de 2 semaines en septembre 1991, pour des épisodes de décompensation psychotique d'intensité modérée.

En octobre 1993, Mr B. présente un premier épisode dépressif. Cliniquement, on retrouve alors une tristesse de l'humeur associée à des idéations suicidaires, des troubles du sommeil et une asthénie diurne, ainsi qu'une anxiété généralisée. Ces symptômes dépressifs sont associés à un trouble du cours de la pensée et à des bizarreries de contact. Malgré l'introduction d'un

traitement antidépresseur par Vivalan® LP 300mg (1/jour), l'épisode dépressif persiste, associé à des idées suicidaires intenses et à un syndrome dissociatif. En décembre 1993, le Vivalan® est interrompu et remplacé par du Laroxyl® 50mg (2/jour) auquel sera ajouté du Tegretol® LP 200mg (2/jour). Le diagnostic de trouble schizoaffectif est alors évoqué. En décembre 1995, après une période de stabilisation clinique, Mr B. est à nouveau hospitalisé, pour un épisode de décompensation psychotique associé cette fois à une élation de l'humeur. Le Laroxyl® est alors interrompu, et un traitement neuroleptique associant Haldol® 5mg (3/jour) et Nozinan® 100mg (2/jour) est mis en place. Les symptômes psychotiques et thymiques régressent ensuite de façon lente et progressive, mais en juin 1996, une inversion brutale et persistante de l'humeur nécessite la réintroduction d'un traitement antidépresseur par Anafranil® 75mg (1/jour), qui permet d'obtenir une amélioration de l'humeur en 3 semaines.

Le patient est ensuite perdu de vue pendant quelques années, puis à nouveau hospitalisé en octobre 2000 puis en janvier 2003 pour des épisodes de décompensation psychotique, associant une désorganisation de la pensée, une bizarrerie de contact, des troubles du comportement à type d'agressivité et d'impulsivité, et un syndrome de persécution, sans toutefois de symptômes thymiques, le tout dans un contexte récurrent d'inobservance thérapeutique. L'état clinique se stabilise ensuite de 2003 à 2005 avec un traitement associant du Tegretol® LP 200mg (2/jour) et du Zyprexa® 7.5mg (1/jour), et un suivi ambulatoire régulier.

En septembre 2005, Mr B. présente un deuxième épisode dépressif, réactionnel à des problèmes de santé. Cliniquement, on retrouve une tristesse pathologique de l'humeur, associée à un sentiment d'avenir bouché, d'incurabilité, et à des idées suicidaires. Le patient a alors tendance à s'isoler, il présente une clinophilie, un apragmatisme, une anhédonie, une aboulie. Des difficultés d'endormissement sont présentes avec une asthénie importante, ainsi qu'une perte d'appétit associée à une perte de poids. On retrouve quelques éléments dissociatifs, mais aucun élément délirant. Une hospitalisation est décidée, et un traitement antidépresseur par Seroplex® 10mg (1/jour) est introduit. Après 4 semaines, malgré une majoration de la posologie de l'antidépresseur, aucune amélioration clinique n'est constatée. Mr B. s'isole, refuse le contact avec les soignants aussi bien que les visites et appels téléphoniques de ses proches. Le Seroplex® est alors remplacé par de l'Anafranil® 75mg (2/jour), ce qui permet une amélioration clinique relativement rapide en 2 semaines, et une

reprise du suivi ambulatoire. En février 2006, après 6 mois de traitement antidépresseur, l'humeur est stable, le sommeil est restauré, la patient a repris le travail depuis plusieurs mois. Lors des entretiens, le contact est bon. Cependant, des troubles du transit sont apparus, potentiellement en lien avec l'Anafranil®, qui est alors interrompu à la demande du patient et en accord avec son médecin référent.

L'évolution clinique reste stable pendant plusieurs années, l'observance thérapeutique est bonne et le suivi ambulatoire régulier est maintenu.

En avril 2010, le Zyprexa® est majoré devant l'apparition d'une logorrhée, d'une élation progressive de l'humeur et de troubles du sommeil, mais une hospitalisation s'avère tout de même nécessaire en mai 2010 en raison de l'aggravation d'une symptomatologie de type maniaque associant une hyperactivité diurne et nocturne avec insomnie, une agitation psychomotrice, une logorrhée, ainsi que des idées de persécution et des troubles du cours de la pensée. La régression des troubles est lente et nécessite une majoration importante des posologies en Zyprexa® (jusqu'à 25mg/jour).

Mr B. est à nouveau hospitalisé en janvier 2011 pour une décompensation associant des idées délirantes de persécution, une bizarrerie du contact, des éléments dépressifs avec une tristesse pathologique de l'humeur et des idéations suicidaires, et également maniaques avec une agitation psychomotrice fluctuante, une logorrhée, des troubles importants du sommeil et une désinhibition. Cet épisode survient après à une interruption brutale du traitement par le patient suite à son divorce. La reprise du traitement par Zyprexa® et Tegretol® permet une amélioration clinique rapide, puis une stabilisation, permettant une décroissance progressive des posologies lors du suivi ambulatoire (Zyprexa® 7.5mg 1/jour et Tegretol LP 200mg 2/jour).

Le 29/10/2011, Mr B. est hospitalisé en urgence suite à une intoxication médicamenteuse volontaire survenue la veille, date anniversaire de son divorce.

A l'interrogatoire, on retrouve des arguments en faveur d'un épisode dépressif majeur évoluant depuis 1 mois : tristesse de l'humeur, perte de l'élan vital, sentiment d'incurabilité, ruminations anxieuses, aboulie, apragmatisme, clinophilie, perte d'appétit avec perte de poids, troubles du sommeil. Il existe un émoussement des affects, une tendance au repli et à l'isolement. Le contact est altéré, on constate également quelques bizarreries comportementales.

La réintroduction de l'Anafranil® 75mg (2/jour) permet une amélioration clinique rapide mais transitoire, le patient réitérant un passage à l'acte suicidaire par tentative de pendaison quelques jours après sa sortie, le 26/11/2011. Mr B. se présente alors en retrait, quasi-mutique, le contact est froid et distant, et on perçoit quelques éléments interprétatifs. La posologie du traitement antidépresseur est alors augmentée (Anafranil® 75mg 3/jour) devant la persistance de symptômes dépressifs importants, et l'absence de critique du geste suicidaire. Au cours des 2 mois suivants, on constate une disparition progressive des symptômes dépressifs, mais des fluctuations thymiques importantes apparaissent, faisant craindre un éventuel virage maniaque. L'Anafranil® est alors diminué puis arrêté, parallèlement à une adaptation du traitement antipsychotique. L'humeur se stabilise ensuite de façon progressive, même s'il persiste un apragmatisme et une tendance au repli.

Mr B. a repris son suivi au CMP courant février 2012, il poursuit actuellement son traitement par Zyprexa® 15mg (1/jour) et Tegretol® LP 200mg (2/jour).

II. Cas clinique n°2 : Mr M.

Monsieur M. est un patient né en 1950, présentant une schizophrénie d'évolution déficitaire.

Il a poursuivi sa scolarité jusqu'en classe de 4^o, puis a commencé à travailler en Centre d'Aide par le Travail (CAT) en 1976. Il a vécu chez ses parents jusqu'en 1984, date à laquelle il a intégré le foyer attenant au CAT.

Dans ses antécédents médicaux, on retrouve une hypercholestérolémie familiale traitée au long cours par Lipanthyl®, une hyperuricémie traitée par Desatura® puis allopurinol, et un diabète non insulino-dépendant découvert en 2000 et traité par metformine.

Sur le plan psychiatrique, la prise en charge a débuté à l'âge de 14 ans, et un diagnostic de schizoïdie avait alors été posé. Le suivi ambulatoire a été assuré par le CMP adulte du secteur à partir de 1969, puis rapidement de façon conjointe avec le psychiatre référent du foyer et du CAT. Mr M. présentait alors une symptomatologie essentiellement négative avec au premier plan une aboulie, un apragmatisme, un retrait qualifié d'autistique, une absence d'intérêts aussi bien sur le plan personnel que professionnel, ainsi que des stéréotypies de la pensée, sans éléments dissociatifs. Le diagnostic de schizophrénie a rapidement été posé.

Mr M. est hospitalisé pour la première fois en 1989 en raison d'un épisode dépressif majeur, associant une tristesse profonde de l'humeur, une inhibition psychomotrice, un sentiment d'incurabilité, une cancérophobie, des troubles du sommeil et une asthénie. Cliniquement, le patient se présente alors de façon figée, il est amimique, quasi-mutique, et apragmatique. L'instauration d'un traitement antidépresseur par Anafranil® 75mg (2/jour) permet une amélioration clinique progressive, mais ce traitement sera interrompu 4 mois plus tard lors d'une hospitalisation pour un premier épisode délirant, de type interprétatif, associé à une agitation psychomotrice, un trouble du cours de la pensée, une logorrhée. Un traitement antipsychotique associant du Nozinan® (90mg/jour) et de l'Haldol® (9mg/jour) est alors mis en place. La symptomatologie clinique se stabilise ensuite pendant plusieurs années.

En octobre 1997, au cours du suivi ambulatoire, un traitement par Moclamine® (3/jour) est instauré, en association avec le traitement de fond par Nozinan® 100mg (1/jour), devant une symptomatologie essentiellement déficitaire associant un repli et une inhibition psychomotrice. La posologie de l'antidépresseur sera difficile à équilibrer, puisqu'il sera rapidement majoré à 4cp/jour en l'absence d'efficacité clinique satisfaisante, puis diminué à 1cp/jour en janvier 1998 devant l'apparition d'une logorrhée et d'une irritabilité, et à nouveau augmenté à 3cp/jour en avril 1998 devant la réapparition d'une symptomatologie de type déficitaire. En octobre 1998, la posologie du Moclamine® est diminuée à 2cp/jour devant l'amélioration clinique, le patient présentant un meilleur contact, et une humeur stable.

En juin 1999, Mr M. présente à nouveau des idées de persécution, associées à un important ralentissement psychomoteur, qui s'amenderont rapidement avec la majoration du traitement antidépresseur par Moclamine® (3/jour) et antipsychotique par Nozinan® 100mg (1/jour) et Haldol® 1mg (2/jour). Devant la stabilité de la symptomatologie clinique, le traitement par Moclamine® est interrompu en mars 2000. L'humeur reste neutre jusqu'en décembre 2000, où le patient est hospitalisé pour un fléchissement thymique, associé à un repli et à un ralentissement psychomoteur, rapidement résolutif avec la réadaptation du traitement de fond par Nozinan® 100mg + 25mg (1/jour) et Risperdal® 4mg (1/jour).

En novembre 2001, Mr M. présente un syndrome dépressif avec idées suicidaires pour lequel une hospitalisation s'avère nécessaire, au cours de laquelle un traitement antidépresseur par Vivalan® LP 300mg (1/jour) est instauré. Ce traitement est poursuivi jusqu'en février 2003, où il est remplacé par de l'Ixel® 50mg (4/jour) à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation

pour une rechute dépressive associant une tristesse de l'humeur, une perte de l'élan vital, un ralentissement psychomoteur, une aboulie, une anhédonie, des troubles du sommeil. On retrouve également des éléments en faveur d'une symptomatologie négative avec un repli, une incurie, un apragmatisme, des difficultés à entrer en contact avec les autres. Le traitement antipsychotique est également modifié, le Risperdal® étant interrompu en faveur du Zyprexa® 5mg (1/jour), le Nozinan® 25mg (3/jour) étant quant à lui poursuivi.

Quelques jours après sa sortie en avril 2003, le patient est réadressé en hospitalisation, le maintien au sein du foyer mais également au CAT s'avérant compromis, la symptomatologie déficitaire du patient entravant son autonomie dans les actes de la vie quotidienne et diminuant également ses aptitudes professionnelles. En juin 2003, devant l'absence d'amélioration de la symptomatologie négative, un syndrome amotivationnel intense persistant, avec apragmatisme et repli, sans toutefois réapparition de symptômes dépressifs, l'Ixel® est remplacé par de l'Effexor® 50mg (4/jour), et le Zyprexa® par du Solian® 100mg (1/jour). L'amélioration clinique ainsi obtenue permet alors une reprise du CAT à temps partiel (4 demi-journées/semaine) à partir de septembre 2003, le patient restant toutefois hospitalisé au long cours, un retour au foyer s'avérant impossible.

Cet aménagement entre hospitalisation et CAT sera maintenu jusqu'au départ en retraite du patient en octobre 2008. Durant cette période, Mr M. bénéficiera à deux reprises d'un arrêt maladie de 2 mois justifié par une majoration de la symptomatologie négative.

En mars 2007, un fléchissement thymique ne nécessitant pas d'interruption du travail sera rapidement amélioré par l'introduction du Zoloft® 50mg (1/jour), le traitement par Effexor® 50mg (4/jour) étant poursuivi, ainsi que le Nozinan® 25mg (1/jour), alors associé au Dogmatil® 50mg (2/jour) en remplacement du Solian®.

Le patient se stabilisant sur le plan du syndrome déficitaire, et l'humeur restant neutre, le Nozinan® sera interrompu en décembre 2008, puis le Zoloft® en octobre 2009. Le Dogmatil® est brutalement arrêté en décembre 2009 devant une symptomatologie évocatrice de catatonie. En février 2010, le patient présente une décompensation psychotique avec hallucinations acoutico-verbales, bizarrerie de contact, sourires immotivés, troubles du comportement. Le traitement antidépresseur est alors interrompu, et un traitement antipsychotique par Haldol® est réinstauré, qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'en septembre 2010, puis remplacé par du Risperdal® 1mg (1/jour).

Mr M. n'a pas présenté de rechute dépressive ou psychotique à la suite de cet épisode, il persiste une symptomatologie essentiellement déficitaire. Il a été admis en Maison de Retraite le 12/10/2010.

III. Questions soulevées

L'étude de ces deux cas cliniques fait naître de nombreuses interrogations, en premier lieu en ce qui concerne l'utilisation des antidépresseurs chez les patients présentant une pathologie appartenant au spectre de la schizophrénie. Il s'agit en effet d'une population spécifique, différente de la population générale. Le diagnostic de dépression requière dans cette population des éléments spécifiques, et plusieurs diagnostics différentiels sont à éliminer. En particulier, la distinction entre symptomatologies dépressive et négative ne semble pas toujours aisée.

Dans les deux cas cliniques présentés, les traitements antidépresseurs ont été utilisés certes à visée antidépressive, mais également dans un but que l'on pourrait qualifier d'antidéficitaire. Il semblerait donc intéressant d'étudier les données de la littérature concernant l'efficacité des traitements antidépresseurs chez les patients présentant une pathologie schizophrénique à la fois dans le traitement de la dépression, mais également dans d'autres indications plus spécifiques, comme par exemple la symptomatologie négative.

Plusieurs classes d'antidépresseurs ont été utilisées chez les deux patients étudiés, avec une récurrence des tricycliques. L'efficacité de chaque classe sera donc analysée dans chacune des indications concernées.

En outre, ces patients recevant généralement un traitement de fond antipsychotique, qu'il soit de première génération ou atypique, on peut se demander si des interactions médicamenteuses entre antidépresseur et antipsychotique peuvent être responsables d'effets secondaires, ou au contraire d'une synergie d'action.

On constate également que certains symptômes dépressifs ont pu s'amender avec le seul traitement antipsychotique. Les données concernant les effets des antipsychotiques dits de seconde génération sur les symptômes dépressifs seront donc également étudiées.

CHAPITRE 2. DEPRESSION ET SCHIZOPHRENIE

Le diagnostic et le traitement des patients schizophrènes présentant une symptomatologie dépressive associée est difficile en raison du recouvrement de la symptomatologie entre schizophrénie et trouble dépressif.

Au début du XX^e siècle, Bleuler considérait que l'anhédonie et les troubles de l'affectivité faisaient partie intégrante de la schizophrénie (la démence précoce) (4). Puis, quelques années plus tard, Mayer-Gross (5) utilise pour la première fois le terme de dépression postpsychotique, dont la description sera ensuite complétée par Eissler (6). Depuis, de nombreuses études se sont penchées sur l'incidence ou la prévalence de la symptomatologie dépressive au cours de la schizophrénie, mais elles se sont heurtées à l'absence de critères diagnostiques reconnus. Ceci explique au moins en partie la grande variété de chiffres observés (entre 7 et 70%) dans l'évaluation de la proportion de syndromes dépressifs chez des patients atteints de schizophrénie, en dehors de périodes de décompensation aiguë (7).

I. Epidémiologie

La prévalence de la dépression au cours de la schizophrénie est évaluée en moyenne à 25% (8). Les données en termes d'épidémiologie sont variables en raison de l'absence de critères cliniques clairement définis.

Les patients schizophrènes seraient plus à même que la population générale de présenter des symptômes dépressifs, avec un risque 29 fois plus élevé de présenter au cours de leur vie un épisode dépressif majeur (9). Les symptômes dépressifs sont retrouvés chez 50% des patients avec une schizophrénie de découverte récente, et chez 33% des patients schizophrènes chroniques ayant rechuté (10).

Une étude prospective (11) évaluant la dépression au cours de l'évolution longitudinale de la schizophrénie a montré que seulement 24% des sujets demeuraient exempts de symptômes dépressifs. Alors qu'un peu plus d'un tiers (36%) remplissaient les critères d'un épisode dépressif majeur, encore plus (40%) présentaient seulement deux à quatre symptômes de dépression. Plus des deux tiers des patients schizophrènes ne remplissant pas les critères d'un épisode dépressif majeur présentent au moins des symptômes dépressifs légers (définis par un

score sur l'HDRS supérieur ou égal à 7), et plus de 30% des patients schizophrènes présentent une humeur dépressive, un sentiment de culpabilité et/ou un sentiment de désespoir (12).

Le risque de dépression reste présent voire s'accroît avec l'évolution de la pathologie, puisque plus de 60% des patients schizophrènes âgés de plus de 40 ans présentent une symptomatologie dépressive (11).

Une étude récente (13) a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la symptomatologie dépressive chez les patients schizophrènes en phase de décompensation. Cependant, il y avait des différences en termes de facteurs associés à la dépression, plus précisément de facteurs associés au score obtenu à la CDSS, à savoir un âge plus jeune ($p < 0.05$) et un score de symptomatologie négative plus élevé à la PANSS ($p < 0.01$) pour les femmes, et un score de symptomatologie positive plus élevé ($p < 0.05$) pour les hommes.

La National Comorbidity Study a confirmé ces données épidémiologiques, en montrant que 59% des patients schizophrènes remplissent les critères du DSM-IV d'une dépression majeure ou mineure (1).

II. Classification des symptômes dépressifs

A. Chronologie d'apparition

Les symptômes dépressifs peuvent apparaître au cours des différentes phases d'évolution de la pathologie schizophrénique :

- *au cours de la phase prodromale* ;
- *au cours de la phase aiguë*, ils sont souvent associés à la sévérité des symptômes positifs et s'améliorent dans la majorité des cas avec le traitement antipsychotique ;
- *au cours de la phase dite postpsychotique*, l'intensité de la symptomatologie dépressive est souvent moins sévère, mais les symptômes dépressifs peuvent persister voire même s'aggraver chez certains individus. Lorsque c'est le cas, ils sont souvent synonymes de moins bon pronostic.

Spadone (14) a proposé un classement des dépressions selon leur période de survenue au cours de la maladie schizophrénique :

Type A : dépression « masquée », évoluant de façon concomitante avec la pathologie psychotique

Type B : dépression « révélée » lors de la régression des symptômes psychotiques

Type C et D : dépressions post-psychotiques (précoce et tardive)

Type E : dépression intercurrente, survenant sur un tableau psychotique persistant et résistant au traitement.

Les syndromes dépressifs rencontrés lors de la phase psychotique aiguë semblent différer de ceux rencontrés au cours de la phase postpsychotique non seulement au niveau de la temporalité mais également au niveau phénoménologique : les premiers se présentent en effet plus fréquemment sous la forme d'un état mixte anxio-dépressif, tandis que dans l'autre cas il s'agit le plus souvent d'un état dépressif « pur » (1).

B. Clinique

Sur le plan clinique, les principaux symptômes dépressifs retrouvés au cours de la schizophrénie s'intègrent dans les différents domaines habituels du champ de la dépression. On retrouve des symptômes psychologiques (humeur dépressive, présentation déprimée, anxiété psychique), cognitifs (désespoir, culpabilité, autodévalorisation, manque d'insight), somatiques (insomnie, anorexie, baisse de la libido, anxiété somatique), psychomoteurs (ralentissement et agitation) et fonctionnels (diminution du travail et des activités) (12).

Les classifications actuelles des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes distinguent le trouble schizoaffectif, les épisodes dépressifs majeurs apparaissant chez des patients schizophrènes, mais ne remplissant pas les critères d'un troubles schizoaffectif, et les dépressions subsyndromiques survenant au cours de l'évolution de la schizophrénie, dans lesquelles les symptômes dépressifs ne remplissent pas les critères d'un épisode dépressif majeur (1).

1. La dépression subsyndromique

La dépression subsyndromique est un épisode dépressif évoluant depuis au moins 2 semaines, et défini par la présence de 2 à 4 symptômes dépressifs parmi ceux définissant un épisode dépressif majeur. Son intensité et sa durée ne sont donc pas suffisants pour entrer dans le cadre soit d'une dépression majeure soit d'un trouble dysthymique. Sa prévalence au cours de la schizophrénie, évaluée entre 20 et 70% selon les études, serait plus élevée que celle de la dépression majeure (1), certains auteurs ayant même débattu devant l'importante proportion de symptômes dépressifs subsyndromiques du fait que la dépression puisse constituer une dimension à part entière de la schizophrénie, au même titre que les dimensions symptomatiques positive ou négative (9). Elle est responsable d'une altération importante sur le plan fonctionnel (11).

Certains auteurs ont suggéré la possibilité de développer un diagnostic de démoralisation chronique, définie comme un état de « manque d'espoir persistant, avec une faible estime de soi, en l'absence de symptômes végétatifs de dépression » (15). Il s'agit d'une entité recouvrant la perte d'espoir qui survient principalement en période d'amélioration clinique, lorsque les patients prennent conscience de la réduction de leurs capacités dans les différents domaines de la vie quotidienne, ce qui sous-entendrait un certain degré d'insight. Ce concept pourrait donc se rapprocher des troubles dysthymiques réactionnels à des facteurs de stress, et pourrait correspondre à la dépression subsyndromique retrouvée dans les classifications internationales (12).

2. L'épisode dépressif majeur

Une dépression majeure peut être diagnostiquée individuellement en tant que pathologie co-occurrence à la schizophrénie. On estime que des épisodes dépressifs majeurs peuvent se présenter à plusieurs reprises au cours de la vie chez environ 60% des patients schizophrènes (1). Cependant, la présence d'un épisode dépressif majeur faisant suite à un épisode psychotique aigu constitue ce que l'on appelle une dépression postpsychotique, terme utilisé dès 1920 par Mayer-Gross (5). Elle se présenterait chez 30 à 50% des patients schizophrènes, principalement au décours du premier épisode psychotique (12). Cette dépression se différencie des symptômes négatifs par la présence caractéristique d'un trouble de l'humeur.

3. Le trouble schizoaffectif

Le trouble schizoaffectif est une affection fréquente puisqu'il représenterait entre 10 et 30% des admissions pour trouble schizophrénique en milieu psychiatrique. Sa prévalence sur la vie entière est évaluée entre 0,5 et 0,8% (16). L'âge moyen de début se situe aux alentours de 25 ans, sans différence significative avec l'âge de début de la schizophrénie, mais plus précoce que celui des patients présentant un trouble thymique.

Depuis sa description initiale (17), le concept de trouble schizoaffectif a connu de nombreux changements dans sa définition. Il s'agit d'un diagnostic controversé. Les symptômes remplissent les critères d'une schizophrénie mais sont associés à des symptômes thymiques (maniaques ou dépressifs). Les critères diagnostiques actuels du DSM-IV (18) et de la CIM-10 (19) diffèrent notamment par l'accent respectif mis sur la nature des symptômes, en particulier celle des symptômes psychotiques, et le chevauchement dans le temps de ces symptômes avec le trouble de l'humeur (Annexe 1). Différentes formes cliniques du trouble ont été proposées, en particulier une forme maniaque et une forme dépressive (20), ou une forme affective et une forme schizophrénique (16). Les symptômes dépressifs subsyndromiques peuvent également se rencontrer au cours des troubles schizoaffectifs (11).

On retrouve plusieurs modèles explicatifs, variables selon les auteurs :

- le trouble schizoaffectif serait une variante de la schizophrénie ;
- il serait une variante d'un trouble de l'humeur ;
- il constituerait une « troisième psychose » indépendante ;
- il serait un trouble hétérogène, avec des sous-types appartenant de fait aux trois registres précédemment cités ;
- il occuperait une position située entre la schizophrénie et les troubles thymiques, au sein d'un spectre unitaire de pathologies fonctionnelles dont les deux premières représenteraient les pôles extrêmes ;
- il serait le résultat d'une interaction entre les vulnérabilités schizophréniques et thymiques.

Parmi les nombreux modèles explicatifs, les auteurs actuels privilégient, sur la base des données empiriques disponibles, l'hypothèse d'une appartenance à un spectre psychotique unitaire, un épisode thymique servant de déclencheur de la pathologie sur un terrain de vulnérabilité individuelle (16).

C. La dépression postpsychotique

Dans la première définition complète fournie par Eissler (6), la phase dépressive est séparée de la phase psychotique aiguë par une période de rémission clinique. Ce critère phasique est repris ensuite par McGlashan et Carpenter, qui y ajoutent la nécessité que les symptômes dépressifs remplissent les critères d'un épisode dépressif majeur (21). Plus précisément, l'épisode dépressif devrait selon Johnson survenir dans l'année suivant la rémission de l'épisode de décompensation psychotique (22).

Il n'existe actuellement pas de consensus quant à la définition de la dépression postpsychotique. Cependant, les définitions du DSM-IV-TR et de la CIM-10 (Annexe) s'accordent sur le fait qu'il s'agisse d'un épisode dépressif remplissant les critères d'une dépression majeure, et qu'il coexiste avec certains symptômes positifs et/ou négatifs résiduels. Le DSM-IV précise que l'humeur dépressive doit obligatoirement être présente pour pouvoir poser le diagnostic. Il n'y a pas de restriction quant au délai d'apparition des symptômes pour le DSM-IV-TR, mais la CIM-10 quant à elle impose qu'ils se développent dans l'année suivant un épisode psychotique aigu.

D. Hypothèses étiologiques

Les hypothèses étiologiques concernant la présence de symptômes dépressifs au cours de la schizophrénie sont multiples.

La symptomatologie dépressive pourrait constituer une composante fondamentale de la schizophrénie, au même titre que les symptomatologies positives et négatives (23), ou bien faire partie intégrante d'une symptomatologie négative complexe (12).

La dépression pourrait également s'intégrer dans une phase prodromale, ou résiduelle, de la psychose. En effet, un épisode dépressif représente une situation à haut niveau de stress sur le plan psychologique, et également biologique, ce qui pourrait précipiter une décompensation psychotique chez certains sujets à risque (8).

Certains auteurs émettent l'hypothèse que les symptômes dépressifs pourraient représenter un mode de défense ou de réponse à une psychose sévère (23,24) ; ils seraient alors susceptibles de s'amender avec le traitement de la psychose.

Lorsque le syndrome dépressif remplit les critères d'un épisode dépressif majeur, et qu'il apparaît en dehors d'un épisode psychotique aigu, il constitue une dépression comorbide (14). Les symptômes dépressifs pourraient enfin pour certains entrer dans le cadre d'une symptomatologie dysphorique secondaire à l'utilisation des neuroleptiques de première génération (1).

III. Diagnostic

A. Diagnostic positif

Le principal problème posé par l'évaluation de la symptomatologie dépressive chez des patients psychotiques réside dans l'utilisation d'échelles d'évaluation de la dépression développées en population non-psychotique, et dont la validité chez les patients schizophrènes reste discutée, comme par exemple la MADRS ou l'HDRS. Par exemple, dans une étude menée sur 70 patients schizophrènes présentant un premier épisode de décompensation, Koreen et ses collaborateurs (23) ont évalué la présence de symptômes dépressifs à l'aide de l'HDRS et d'une échelle d'évaluation de la dépression spécifique des pathologies psychotiques. Selon l'outil d'évaluation utilisé, la proportion de patients présentant une symptomatologie dépressive allait de 22 à 75%. Il existe également des échelles spécifiques de la pathologie schizophrénique et qui comportent des items pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive, comme la PANSS et la BPRS.

Le diagnostic de dépression au cours de la schizophrénie nécessiterait cependant un recours plus systématique à des échelles d'évaluation spécifiques, comme la Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDSS), ou encore la Psychotic Depression Scale (PDS). Cependant, ces échelles sont encore actuellement sous-utilisées, que ce soit en pratique clinique quotidienne ou dans le cadre de la recherche.

La CDSS a pour avantage d'évaluer la symptomatologie dépressive indépendamment des différentes phases de la pathologie psychotique, et de ne pas être biaisée par les symptômes négatifs ou extrapyramidaux. Elle a été développée en 1990 par Addington (25), qui s'est en partie inspiré de la Present State Examination (PSE) [actuellement Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)] et de la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

Elle comporte 9 questions. Les 8 premières sont posées par le thérapeute au patient afin d'évaluer les critères suivants : Humeur dépressive sur les deux dernières semaines ; Désespoir, absence de projection dans l'avenir ; Autodévalorisation ; Idées de référence à thème de culpabilité ; Sentiment de culpabilité pathologique ; Humeur dépressive à prédominance matinale ; Réveil précoce ; Idéations suicidaires. La dernière question est une hétéroévaluation de l'humeur par le thérapeute à la fin de l'entretien. Chaque question est cotée de 0 à 3. On parle de dépression pour un score strictement supérieur à 6.

La version française de la CDSS a été validée par Lançon et ses collaborateurs (26), qui ont évalué les symptômes positifs et négatifs avec la PANSS, les symptômes extrapyramidaux avec l'ESRS, et les symptômes dépressifs avec l'HDRS, la MADRS, la PDS et la CDSS chez des patients répondant aux critères de schizophrénie selon le DSM IV. Les résultats ont mis en évidence une corrélation significative entre les scores globaux à la CDSS et aux autres échelles. Les auteurs confirment qu'un score total supérieur à 6 à la version française de la CDSS permet de diagnostiquer une dépression chez un patient schizophrène.

B. Diagnostic différentiel

La symptomatologie dépressive est difficile à évaluer chez les patients schizophrènes en raison des nombreux recouvrements existant avec d'autres symptômes n'entrant pas dans le champ de la dépression.

1. Effets secondaires des antipsychotiques

Les effets secondaires des antipsychotiques représentent le principal diagnostic différentiel. On retrouve parmi eux :

- L'akinésie, définie par une diminution des mouvements spontanés, de l'expressivité (mimiques réduites) et de l'élocution (discours pauvre). Le principal symptôme est l'apathie, avec des difficultés à initier les mouvements, une tendance à persévérer dans un comportement, et une lenteur d'exécution. L'akinésie peut en elle-même devenir la cause d'une dépression, de par le handicap fonctionnel et l'exclusion sociale qu'elle génère (tendance au repli), les deux syndromes devenant alors indissociables.

- L'akathisie, définie comme l'impossibilité objective de maintenir une position stable, avec souvent la répétition de mouvements saccadés (au niveau des jambes, du tronc,...), mais elle peut parfois se limiter à un ressenti de tension interne, d'angoisse, de mal-être permanent. Elle est associée à la présence d'une humeur dysphorique, et parfois d'idées suicidaires pouvant mener jusqu'au suicide. De par l'angoisse et le malaise interne qu'elle génère, l'akathisie peut elle aussi être la cause d'une dépression secondaire.

- La dysphorie induite par les neuroleptiques, décrite comme un fléchissement thymique, à priori transitoire, causé par le blocage de la transmission dopaminergique. Sa prévalence serait évaluée entre 7 et 12% (27).

- La sédation, particulièrement lors d'associations entre antipsychotiques et benzodiazépines, qui peut à tort être prise pour un ralentissement psychomoteur avec un apragmatisme.

2. Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs comprennent selon le DSM-IV l'aboulie, l'asthénie, l'anhédonie, le ralentissement psychomoteur, les troubles de l'attention, l'apragmatisme, l'alogie ou pauvreté du langage spontané, la froideur des affects, et le repli. Il existe donc un important recouvrement clinique entre la dépression et la symptomatologie négative, la plupart des symptômes entrant dans le cadre de définition des deux entités. Cependant, l'humeur dépressive, les troubles cognitifs, un réveil précoce, ou des troubles de l'appétit représentent des symptômes caractéristiques de la dépression (1).

3. Autres

Il existe également d'autres diagnostics différentiels :

- L'abus de substances psychoactives (licites ou non), et leurs symptômes de sevrage

Il semble important de garder en tête que l'interruption de deux agents pharmacologiques fréquemment utilisés par les patients schizophrènes, la nicotine et la caféine, peut mimer une symptomatologie dépressive au moment du sevrage.

- Les causes organiques de dépression

Elles sont fréquemment négligées car mises sur le compte de la somatisation

- Les causes iatrogènes de dépression

Plusieurs catégories de traitements peuvent être responsables de l'apparition d'un syndrome dépressif (β -bloquants, antihypertenseurs, hypnotiques, sédatifs, antinéoplasiques,...)

- Le trouble bipolaire
- La dépression avec caractéristiques psychotiques

IV. Pronostic

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que la présence de symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes est synonyme d'une détérioration globale du pronostic.

Dans une étude chez 80 patients schizophrènes, Oosthuizen et ses collaborateurs (28) ont mis en évidence une corrélation inverse significative entre les scores initiaux de dépression, mesurés à l'aide des items spécifiques de la PANSS, et les scores de symptomatologie négative obtenus au cours de l'étude. La présence d'un syndrome dépressif serait donc un facteur de bon pronostic en termes d'amélioration de la symptomatologie négative, mais aucune corrélation n'a été mise en évidence avec l'évolution du score de symptomatologie positive ou du score total à la PANSS.

Dans les autres études, les symptômes dépressifs sont associés en termes de pronostic à :

- Un handicap sur le plan fonctionnel (1,10,29–31), avec une démoralisation et une baisse de motivation notamment pour l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne (10)
- Une détérioration de la qualité de vie subjective (1,9,29,31)
- Une précarité plus importante, principalement sur le plan social, avec une diminution du nombre de personnes de confiance dans l'entourage (1,31) et un nombre plus important d'altercations avec les forces de l'ordre (31), mais également une précarité sur le plan financier (11)
 - Une dégradation de la santé physique (1,11), avec un risque de mortalité naturelle majoré (12)
 - Une psychopathologie générale plus sévère, notamment en ce qui concerne les symptômes positifs et négatifs (1,11,29,30)
 - Des rechutes plus fréquentes (9,10,32), plus précoces (11), avec un recours plus fréquent aux services de santé et un taux plus important de réhospitalisations (11,31)

- Des difficultés plus importantes dans la gestion du traitement (11,31)
- Une incidence plus élevée de surconsommation médicamenteuse (1) ou de consommation de toxiques (31)
- Une prévalence plus élevée du suicide (9,12,21,29,32), la corrélation la plus forte avec les comportements suicidaires dans la schizophrénie étant représentée par les symptômes dépressifs (33).

CHAPITRE 3. INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES COMORBIDITES ASSOCIEES A LA SCHIZOPHRENIE

Jusqu'à présent, on ne dispose que d'informations éparses concernant l'intérêt et la conduite d'un traitement antidépresseur chez les patients présentant un diagnostic de psychose. Il est difficile de distinguer les facteurs sous-tendant l'effet des antidépresseurs dans la schizophrénie, entre la dépression en elle-même et les signes négatifs liés à la schizophrénie.

I. Symptomatologie dépressive

La présence de symptômes dépressifs au cours de la schizophrénie est relativement fréquente. Les classifications actuelles de symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes comprennent :

- Un épisode dépressif majeur, apparaissant chez un patient schizophrène et ne remplissant pas les critères d'un trouble schizoaffectif,
- Un trouble schizoaffectif, et
- Une dépression subsyndromique, apparaissant au cours de l'évolution de la schizophrénie, dans laquelle les symptômes dépressifs ne remplissent pas les critères d'une dépression majeure.

Les données disponibles indiquent, comme cité précédemment, que la présence de l'un de ces syndromes dépressifs est susceptible d'impacter de façon préjudiciable la qualité et l'espérance de vie des patients. A l'encontre de certaines hypothèses antérieures, les symptômes dépressifs ont également des conséquences défavorables de façon générale sur le cours de la pathologie, ce qui laisse penser que leur indispensable détection va entraîner des implications substantielles en termes de traitement.

Les perspectives thérapeutiques pour les patients schizophrènes déprimés intègrent de faire le choix approprié de la thérapeutique médicamenteuse, de tenir compte du risque élevé de non-observance, de prendre en charge le manque d'estime de soi et le retrait social, et de protéger les patients contre la récurrence des symptômes dépressifs, contre le risque de suicide, ou

même contre le risque de rechutes psychotiques. Dans la pratique quotidienne cependant, le traitement des symptômes dépressifs apparaissant au cours de la schizophrénie ne se voit pas assez fréquemment : environ un quart des cliniciens rapportent ne jamais ou rarement prescrire d'antidépresseurs chez les patients schizophrènes présentant une symptomatologie dépressive (1). Ce manque de prise en charge médicamenteuse pourrait s'expliquer par une appréhension de la part des praticiens du fait que les traitements antidépresseurs puissent provoquer une exacerbation des symptômes psychotiques. Au regard de ces considérations, une modification des modes de pensées serait nécessaire (34).

La réponse des symptômes dépressifs aux différents traitements est relativement bien documentée (par les constations empiriques et les études cliniques). Une enquête récente, l'*International Survey of Depression in Schizophrenia*, a été conçue pour évaluer les pratiques cliniques actuelles et les tendances de prescription dans la prise en charge des composantes dépressives de la schizophrénie (2). Un questionnaire a été distribué à 80 000 psychiatres dans 24 pays. Les réponses obtenues ont montré que, en présence de symptômes dépressifs, des antidépresseurs étaient prescrits chez seulement 30% des patients hospitalisés et 43% des patients ambulatoires. Les ISRS sont les antidépresseurs les plus couramment utilisés, et, dans cette population, ils sont majoritairement associés à des antipsychotiques de seconde génération (1). Malgré ces chiffres, on constate que les données concernant l'efficacité de ces traitements ne sont pas unanimes : en effet, il n'existe que peu d'études contrôlées randomisées sur la potentialisation des antipsychotiques par les ISRS, et la plupart sont limitées par la petite taille de leurs échantillons. Les résultats obtenus sur les symptômes dépressifs, lorsqu'ils sont fournis, sont mitigés et peu concluants (9). De plus, des résultats montrant qu'il pourrait exister un préjudice potentiel du recours aux polymédications s'accroissent. .

Dans un premier temps, les données concernant les antidépresseurs de façon globale seront passées en revue, puis chaque classe sera ensuite étudiée plus en détails.

A. Généralités

On retrouve quelques études dont les conclusions ne sont pas aussi favorables aux antidépresseurs que celles citées dans la suite de cet exposé. Elles sont cependant relativement anciennes et peu nombreuses.

Un article relate une étude menée sur une série de 57 patients, observés durant quelques mois après leur sortie de l'hôpital (35). Parmi eux, 20 ont présenté une symptomatologie dépressive, et chez 10 d'entre eux elle était déjà présente au moment de la sortie. Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence à laquelle les symptômes dépressifs se sont améliorés entre les patients recevant un traitement antidépresseur et ceux n'en recevant pas. Becker et ses associés, dans une revue de littérature sur les traitements utilisés chez les patients schizophrènes (36), concluent que l'ajout d'un antidépresseur ne semble pas augmenter l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques, et qu'il pourrait même être associé à une majoration des effets secondaires. Enfin, dans un article déjà cité précédemment (37), dont les conclusions étaient globalement en faveur de l'efficacité des antidépresseurs chez les patients schizophrènes déprimés, les auteurs citent tout de même quelques rares données démontrant une efficacité supérieure d'un neuroleptique seul en comparaison avec une association à un antidépresseur.

La plupart des auteurs ayant publié des données concernant le traitement des syndromes dépressifs au cours de la schizophrénie semblent cependant en faveur de l'efficacité des antidépresseurs dans cette indication.

Dans une vieille étude sur l'ensemble des traitements pharmacologiques utilisés chez les patients schizophrènes (38), Donaldson et ses collègues concluent à une amélioration de la dépression chez les patients psychotiques lorsqu'ils sont traités par des antidépresseurs, sans modification des symptômes psychotiques ni du repli social. Wolkowitz (39) a mené une revue de littérature sur les traitements adjuvants capables de potentialiser l'action des antipsychotiques chez les patients schizophrènes résistants. En effet, il estime dans son article entre 10 à 30% la proportion de patients schizophrènes présentant une réponse insatisfaisante aux neuroleptiques seuls. Il retrouve des arguments en faveur de l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression comorbide dans cette population, mais lorsqu'ils sont administrés en dehors d'une phase de décompensation aiguë. De façon générale, il semble aux vues de ses résultats qu'aucun traitement adjuvant ne bénéficie à

l'ensemble des patients puisqu'en règle générale, seulement une minorité de patients répond à un traitement donné. C'est pourquoi le choix d'un traitement spécifique devrait dans la mesure du possible être guidé par les caractéristiques cliniques individuelles du patient. Petit (40) conforte ces données par une revue de littérature internationale comprenant des études contrôlées portant exclusivement sur l'utilisation des antidépresseurs chez les patients schizophrènes. Les données retrouvées montrent que leur efficacité thérapeutique est principalement fonction de la phase de la maladie durant laquelle le traitement est administré. En effet, lors de la phase dite « post-psychotique », plusieurs études sont en faveur d'une association entre neuroleptique et antidépresseur, en particulier pour prévenir ou traiter les troubles thymiques, de même que les comportements suicidaires. Néanmoins, sur le plan méthodologique, on peut relever dans la quasi-totalité des études citées de nombreux problèmes dans la différenciation entre syndrome dépressif et akinésie ou syndrome déficitaire.

De même, une autre revue de littérature (37), postérieure aux deux précédentes, se montre elle aussi en faveur de l'ajout d'un traitement antidépresseur chez les patients schizophrènes qui présentent un épisode dépressif majeur en dehors d'une phase de décompensation psychotique aiguë. Les articles sélectionnés pour cette revue utilisaient des critères diagnostiques spécifiques. Au total, 18 études sur le traitement des troubles schizoaffectifs et 15 sur le traitement des schizophrénies avec troubles de l'humeur ont été sélectionnées. Les résultats sont comparables chez les patients schizophrènes déprimés et chez les patients présentant un trouble schizoaffectif, c'est-à-dire que la plupart des études retrouvent une efficacité supérieure de l'association neuroleptique-antidépresseur dans le traitement des symptômes ou syndromes dépressifs apparaissant chez les patients schizophrènes stabilisés en comparaison avec les neuroleptiques seuls. Il est cependant intéressant de noter que les résultats sont plus mitigés en ce qui concerne le traitement des dépressions subsyndromiques.

Dans une méta-analyse plus récente (10), Whitehead et ses collaborateurs ont inclus toutes les études randomisées comparant l'effet d'un traitement adjuvant par antidépresseur versus placebo chez des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif associé à une dépression. Au total, seulement 11 études ont été sélectionnées, toutes de petite envergure puisque randomisant moins de 30 patients par groupe thérapeutique. La majorité des patients se trouvaient en dehors d'une phase de décompensation psychotique aiguë. En raison de la variabilité inter-études en ce qui concerne la nature et la qualité des données, les auteurs n'ont pu mener d'études statistiques que sur des sous-ensembles. Ainsi, pour cinq des études prises

en compte, on retrouve une amélioration des symptômes cliniques de 26% dans le groupe traité par antidépresseur, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe placebo. Dans six études, la différence moyenne standardisée à l'HDRS à la fin de l'essai était significative. Une méta-analyse réalisée sur les résultats des études ayant conclu à une absence de réponse clinique significative retrouve que les antidépresseurs sont significativement supérieurs au placebo. Les auteurs concluent que les données de la littérature sont d'une qualité médiocre, et que seulement un petit nombre d'études apporte une contribution utile. Par conséquent, même si les résultats des recherches semblent de façon évidente en faveur de l'utilisation d'antidépresseurs chez les patients schizophrènes présentant des symptômes dépressifs, il n'en existe selon eux pas d'évidence convaincante. Dans une publication ultérieure (41), les auteurs réitèrent leurs conclusions, tout en admettant que les résultats, certes avec un faible niveau de preuve, sont en faveur d'une efficacité des antidépresseurs pour les patients schizophrènes souffrant de dépression. Le nombre de patients à traiter pour obtenir un bénéfice (NNT) est estimé à 4 (IC95 [3-8]).

Enfin, dans une étude dont le but était d'étudier l'efficacité de différents groupes d'antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez les patients schizophrènes (42), Ivanets et Kinkul'kina concluent à une utilisation efficace et sûre des antidépresseurs dans cette indication, après avoir traité la phase de décompensation psychotique aiguë. Cette étude observationnelle longitudinale de 8 ans, incluant 183 patients, a évalué 15 antidépresseurs. En plus de l'amélioration des composantes dépressives, les antidépresseurs ont permis d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients.

B. Tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques représentent la première classe à avoir été étudiée dans la population des patients schizophrènes, et en association avec les antipsychotiques. Une ancienne revue de plusieurs études cliniques randomisées (43) cite dans ses résultats une absence d'efficacité des antidépresseurs tricycliques chez des patients schizophrènes chroniques présentant sur le plan clinique un important retrait. Cependant, les critères diagnostiques utilisés ne permettent pas de différencier les symptômes dépressifs de la symptomatologie négative ou des effets secondaires de type extrapyramidaux des neuroleptiques conventionnels. Au contraire, une revue ultérieure (44) incluant 7 études montre que les antidépresseurs tricycliques peuvent être efficaces s'ils sont utilisés en

association avec des neuroleptiques, une fois que la phase de décompensation délirante aiguë s'est amendée, et avec un risque minimal d'exacerbation des symptômes psychotiques. Cependant, là aussi, la plupart des études souffrent d'un manque de rigueur sur le plan méthodologique, principalement en ce qui concerne les critères diagnostiques de dépression chez les patients schizophrènes, mais également d'un manque d'homogénéisation des posologies mais aussi des durées de traitements par antidépresseurs, souvent insuffisantes, la plupart des études n'étant menées que sur quelques semaines. De même, Azorin (45) retrouve que les patients présentant une dépression post-psychotique alors que leur symptomatologie psychotique est stabilisée par le traitement neuroleptique répondent bien aux antidépresseurs tricycliques.

1. Amitriptyline (Laroxyl®)

Une revue de littérature ancienne (43) cite des résultats ambivalents en ce qui concerne l'utilisation de l'amitriptyline dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes. D'une part, une étude portant sur 35 patients ambulatoires schizophrènes (46), ayant développé un syndrome dépressif majeur, retrouve que la symptomatologie dépressive répond mieux lorsque le traitement de fond antipsychotique par perphénazine est associé à l'amitriptyline. Mais, d'autre part, une seconde étude (47) retrouve quant à elle une efficacité comparable de la chlorpromazine utilisée seule ou en association avec l'amitriptyline. Une autre revue de littérature (37) retrouve elle aussi une absence de différence significative en termes d'efficacité clinique entre la chlorpromazine utilisée seule ou associée à l'amitriptyline, et ce chez des patients présentant un trouble schizoaffectif.

2. Imipramine (Tofranil®)

L'imipramine a été étudiée de façon spécifique dans deux études successives menées par Siris et ses collaborateurs. La première (48), en double aveugle, incluait 21 patients souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif avec des symptômes fonctionnels de dépression post-psychotique, traités de façon stabilisée par fluphénazine decanoate, en association avec de la benztrapine (dans le but d'éliminer une symptomatologie extrapyramidale). Les patients recevant de l'imipramine présentaient un meilleur pronostic global, et une amélioration plus

spécifiquement des symptômes de la lignée dépressive, évalués par les sous-échelles de la PANSS, en comparaison avec le placebo. Par la suite, les auteurs précédemment cités ont mené une étude complémentaire (49) randomisée, en double aveugle ; le protocole antérieur a donc été étendu à une cohorte plus large (n=70) et plus hétérogène de patients, en termes de symptomatologie clinique et de traitement de fond. Les patients inclus remplissaient les critères du DSM-IV pour une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif en phase de rémission, et présentaient une dépression postpsychotique, avec un score d'au moins 12 à l'HDRS sur 3 évaluations successives. Le traitement antipsychotique était stabilisé, et ils avaient également reçu un traitement d'épreuve par de la benzotropine. Même si le bénéfice de l'ajout d'un traitement antidépresseur a pu être observé sur l'échantillon total, les résultats se sont avérés moins significatifs que ceux obtenus pour la cohorte initiale. Une analyse a posteriori a révélé que la seconde cohorte présentait une psychopathologie plus importante de façon générale, et en particulier en ce qui concerne la prévalence des pathologies psychotiques. Les patients de la deuxième cohorte étaient également traités avec des doses plus faibles de neuroleptiques. Il est également possible que la seconde cohorte ait été sélectionnée pour des dépressions réfractaires, étant donné que le traitement des dépressions postpsychotiques avec des antidépresseurs adjuvants était devenu plus commun, et que les patients répondant à ce traitement en pratique générale n'avaient pas été référencés dans cette étude.

Deux autres études, publiées à presque 10 ans d'intervalle, ont comparé l'imipramine avec un autre antidépresseur, la sertraline, dans le traitement de la dépression chez les patients schizophrènes. La première (50) comparait l'imipramine et la sertraline dans le traitement des dépressions postpsychotiques, selon les critères du DSM-IV. L'HDRS, la SAEPS et la SANS ont été utilisées dans le but de différencier les symptômes dépressifs des effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques et des symptômes négatifs de la schizophrénie. Pendant une première période de 10 jours, les patients recevaient un placebo, puis ils étaient ensuite randomisés en deux sous-groupes, qui recevaient soit de la sertraline (50mg/jour, n=20) soit de l'imipramine (150mg/jour, n=20) pendant 5 semaines. On retrouve une diminution significative des scores à l'HDRS dans les deux groupes, mais la sertraline se montre supérieure à l'imipramine en termes de rapidité d'action initiale, de fréquence, sévérité et durée des effets secondaires, et également en termes de risque de rechute schizophrénique. La seconde (51) retrouve des résultats comparables, à savoir une efficacité comparable de la sertraline et de l'imipramine mais un avantage de la première en termes de rapidité d'action et de tolérance.

C. Inhibiteur de la monoamine oxydase

Peu d'articles ont étudié les effets d'un IMAO chez les patients schizophrènes déprimés, probablement en raison des risques importants liés à l'utilisation de ces molécules (risque d'interactions avec les traitements antipsychotiques et nécessité d'un régime alimentaire bien compris). On retrouve une première étude (52) de 6 semaines portant sur 21 patients présentant une schizophrénie (n=14) ou un trouble schizoaffectif (n=7), ayant reçu un traitement par faibles doses de sélégiline (Deprenyl®), un inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAO-B). Leurs traitements habituels par antipsychotiques, stabilisés depuis au moins un mois avant l'inclusion dans l'étude, ont été maintenus aux mêmes posologies tout au long de l'étude. Les résultats mettent en évidence une baisse significative des scores à l'HDRS de 36.8%. Dans une seconde étude (53), 11 patients présentant une schizophrénie chronique ont également poursuivi leur traitement habituel par antipsychotique auquel a été ajouté du moclobémide (Moclamine®) 450mg/jour pendant 8 semaines. On met là aussi en évidence une amélioration significative des scores à l'HDRS.

D. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les antidépresseurs de la famille des ISRS représentent le groupe le plus étudié dans le traitement de la dépression chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. En se fondant sur une analyse de la littérature récente, Azorin et ses collaborateurs (16) ont publié une série de recommandations portant sur le traitement des patients présentant un trouble schizoaffectif, dont la prévalence selon eux peut être estimée entre 10 et 30% des admissions pour trouble psychotique en milieu psychiatrique. Leurs conclusions concernant les antidépresseurs sont en faveur d'une efficacité dans le traitement de la dépression post-psychotique lorsqu'ils sont associés au traitement de fond antipsychotique. Plus précisément, les antidépresseurs ISRS sont recommandés en première intention, en association avec un antipsychotique de deuxième génération, si les symptômes dépressifs sont au premier plan. En deuxième intention, ils recommandent l'utilisation d'antidépresseurs de type ISRS dans les indications suivantes :

- Persistance de symptômes dépressifs malgré un traitement bien mené par antipsychotique et une régression des autres symptômes,

- Présence en proportions équivalentes de symptômes thymiques de la lignée dépressive et de symptômes psychotiques,
- Echec d'une monothérapie et d'une bithérapie par traitements antipsychotiques.

1. Fluvoxamine (Floxyfral®)

Dans la littérature, la fluvoxamine est un des premiers ISRS dont l'efficacité a été testée dans cette indication. On ne retrouve qu'une étude contrôlée (54), incluant 30 patients schizophrènes pris en charge en milieu hospitalier. Les patients des groupes fluvoxamine et placebo étaient comparables en ce qui concerne le score initial à l'HDRS. La fluvoxamine (100mg/jour) n'a pas démontré son efficacité dans le traitement de la dépression chez les patients schizophrènes, puisqu'on ne met pas en évidence de différence significative sur les scores à l'HRDS obtenus à la fin de l'étude. Cependant, il s'agit de la seule étude retrouvée ayant étudié spécifiquement cette molécule, et elle n'inclue qu'un nombre restreint de patients dans chaque groupe.

2. Fluoxétine (Prozac®)

Les études suivantes, utilisant spécifiquement la fluoxétine, portent chacune sur un nombre limité de patients, et retrouvent des résultats hétérogènes. Une étude préliminaire (24) a mis en évidence une amélioration de la tristesse, du sommeil, et du désir du mort chez 7 patients schizophrènes parmi 10 inclus, sans exacerbation du délire, après avoir reçu un traitement adjuvant par fluoxétine (20mg/jour). Les symptômes dépressifs n'ont cependant pas été évalués à l'aide d'échelles standardisées.

Les trois études suivantes sont des études contrôlées, randomisées, en double aveugle. La première (55), menée sur 12 semaines, porte sur 34 patients schizophrènes pris en charge au long cours en milieu hospitalier, stabilisés sous traitement par antipsychotiques. Chez les patients traités par fluoxétine (20mg/jour), on met en évidence une diminution faible mais statistiquement significative ($p < 0.05$) des symptômes dépressifs, mesurés par l'HDRS. La seconde (56) évaluait quant à elle l'efficacité de la fluoxétine en tant que traitement adjuvant chez 33 patients schizophrènes ambulatoires qui, malgré un traitement adapté par clozapine, présentaient des symptômes positifs ou négatifs persistants. A la fin des 8 semaines de

l'étude, on ne retrouve pas de différence significative au niveau de la symptomatologie dépressive entre la fluoxétine et le placebo. La dernière (57) incluait 32 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative sur l'amélioration du score total à l'HDRS entre le début et la fin des 8 semaines de l'étude, entre les patients ayant reçu de la fluoxétine (20mg/jour) ou un placebo.

3. Sertraline (Zoloft®)

Avec la sertraline également, les résultats des différentes études retrouvées sont mitigés et de faible portée. Addington et ses collaborateurs ont mené une étude contrôlée randomisée, en double aveugle, sur 48 sujets remplissant les critères du DSM IV d'une schizophrénie en phase de rémission et également d'un épisode dépressif majeur (58). Les scores initiaux à la CDSS et à l'HDRS étaient comparables entre les groupes sertraline (50 à 100mg/jour, n=21) et placebo (n=27). L'ensemble des sujets a bénéficié d'une première phase de traitement par anticholinergiques. A la fin des 6 semaines de l'étude, entre 40 et 50% des sujets ont montré une diminution de 50% des scores de dépression dans les deux groupes, sans différence significative. Cette étude n'est donc pas en faveur d'une efficacité de la sertraline dans le traitement de la dépression au cours de la schizophrénie. Cependant, les auteurs eux-mêmes reconnaissent que la faible taille de l'échantillon limite la puissance des conclusions qui peuvent être tirées de cette étude.

Au contraire, dans une revue de littérature récente (51), Ros retrouve que plusieurs auteurs ont démontré, avec des niveaux de preuve variables, une efficacité de la sertraline dans le traitement des dépressions post-psychotiques. Kirli et Caliskan (50), dans leur étude précédemment citée, ont non seulement démontré que la sertraline (50mg/jour) était efficace dans cette indication, mais également qu'elle était supérieure à l'imipramine (150mg/jour) grâce à un délai d'action plus faible, une incidence également plus faible en termes d'intensité et de durée des effets secondaires, et un risque moins important de rechute schizophrénique. Plus récemment, on retrouve une étude (59) contrôlée randomisée, en double aveugle, visant à déterminer spécifiquement l'efficacité de la sertraline dans le traitement des symptômes dépressifs chez 26 patients présentant une schizophrénie chronique stabilisée. Sur l'analyse en ITT, la diminution des scores moyens à la BDI et l'HDRS au cours des 8 semaines de l'étude est supérieure dans le groupe sertraline à celle retrouvée dans le groupe placebo (14.5% versus 5.6%, et 16.99% versus 8.3%, respectivement ; $p > 0.05$ à chaque fois). Lorsque

l'analyse est répétée uniquement chez les patients ayant terminé l'étude, la diminution du score moyen à l'HDRS atteint 31% pour le groupe sertraline et 8.6% pour le groupe placebo ($p=0.02$). Les patients traités par sertraline ont également montré une amélioration significative sur la sous-échelle anxiété/dépression de la BPRS ($p=0.004$). En conclusion, ces résultats semblent suggérer une efficacité de la sertraline dans le traitement des symptômes dépressifs au cours de la schizophrénie.

4. Citalopram (Séropram®)

On retrouve deux études récentes en faveur d'une efficacité du citalopram dans le traitement des symptômes dépressifs, tandis qu'une étude plus ancienne ne mettait pas en évidence d'action spécifique du citalopram sur ces symptômes. Cette dernière (60) visait à évaluer les effets du citalopram sur différentes dimensions symptomatiques de la schizophrénie ainsi que sur les symptômes dépressifs. Les résultats obtenus mettent en évidence une diminution des sous-scores évaluant les dimensions dépression et anxiété à la PANSS, mais pas de modification significative des scores mesurés par l'HDRS.

Les études suivantes ont été menées sur des populations de patients âgés de 40 ans ou plus, qui seraient plus à même de présenter des symptômes dépressifs. En effet, plus des deux tiers des patients schizophrènes âgés de 40 ans ou plus présentent un score à l'HAM-D-17 supérieur à 7 (61) ; dans une étude plus ancienne, on retrouve des symptômes dépressifs chez 50% des patients donc le diagnostic de schizophrénie est récent, contre 63% des patients dont la schizophrénie évolue de façon chronique (22). Cependant, on constate que cette population n'a été étudiée de façon ciblée que dans peu d'études. La première (62) a été menée en simple aveugle, pendant 10 semaines, chez 19 patients schizophrènes hospitalisés plus de 6 mois dans l'année précédant l'inclusion et dont le traitement neuroleptique était stabilisé depuis au moins deux semaines. Tous présentaient un score de 12 ou plus sur l'HAM-D-17 au moment de l'entrée dans l'étude. Après randomisation, 9 patients ont reçu un traitement adjuvant par citalopram (10 à 40mg/jour), tandis que 10 ont poursuivi leur traitement antipsychotique antérieur sans modification. Les patients du groupe citalopram présentaient une amélioration significativement plus importante des scores à l'HAM-D-17 que le groupe contrôle. Ces résultats ne sont que préliminaires, et se doivent d'être réévalués par des études de plus grande envergure. C'est le cas de l'étude suivante (9), ayant inclus 198 patients, entre 2001 et 2007, remplissant les critères du DSM-IV pour une schizophrénie ou un trouble

schizoaffectif, et présentant une dépression subsyndromique. On retrouve une amélioration significativement plus importante des symptômes dépressifs chez les patients traités par citalopram (10 à 40mg/jour) ($p=0.002$), et un délai de réponse est plus faible, avec en moyenne 3 semaines pour le citalopram, contre 6 semaines pour le placebo selon les scores obtenus à l'HAM-D-17, et 2 semaines pour le citalopram contre 3 semaines pour le placebo selon les scores à la CDSS. Ces résultats démontrent donc une efficacité du citalopram chez les patients d'âge moyen/âgés présentant un trouble schizophrénique et des symptômes dépressifs. Cependant, la dépression majeure représentant un critère d'exclusion, ces résultats ne sont pas transposables pour le traitement des dépressions postpsychotiques.

Une dernière étude (63) vient compléter ces données, en précisant que les symptômes des patients jeunes et âgés présentant une schizophrénie et une dépression subsyndromique semblent répondre de façon identique au traitement par citalopram, et que les effets secondaires ne semblent pas différer avec l'âge.

E. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les IRSNA constituent la famille de traitements antidépresseurs la plus récemment étudiée.

La première étude (64) rapporte deux cas cliniques de patients schizophrènes présentant un épisode dépressif, pour lesquels la duloxétine (Cymbalta®), associée à un traitement de fond antipsychotique (par clozapine ou amisulpride), a permis une amélioration clinique. Une seconde étude (65), ouverte, visait elle aussi à évaluer l'efficacité d'un traitement par duloxétine chez 20 patients psychotiques souffrant d'épisode dépressif majeur de sévérité modérée. On retrouve une amélioration significative des scores à la CDSS et à l'HDRS après 6 semaines, sans modification de la symptomatologie psychotique, ni effets secondaires majeurs. Ces deux études sont donc en faveur d'une efficacité antidépressive de la duloxétine chez les patients présentant une pathologie schizophrénique, seulement à ce jour ce traitement n'a été évalué au cours d'aucune étude contrôlée randomisée.

On retrouve une autre étude ouverte portant sur le milnacipran (Ixel®) (66), incluant 30 patients schizophrènes chroniques présentant une dépression d'intensité légère à modérée. Pendant 12 semaines, ils ont bénéficié d'un traitement adjuvant par milnacipran (100 à 200mg/j) associé à leur traitement de fond antipsychotique (halopéridol, olanzapine,

quétiapine, rispéridone, palipéridone). On met en évidence une amélioration significative des symptômes dépressifs, avec une diminution des scores à l'HDRS pouvant aller jusqu'à 88% ($p \leq 0.01$). On ne retrouve pas de différence en termes de tolérance ou d'efficacité qu'il soit associé à un antipsychotique de première ou de seconde génération.

Une dernière étude, également ouverte, porte sur la venlafaxine (Effexor®) (67) chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques et présentant un épisode dépressif co-occurent. Parmi ces patients, ceux qui ne présentaient pas d'amélioration spontanée de leurs symptômes dépressifs après 4 semaines étaient inclus dans une étude sur 6 semaines ($n=19$), au cours de laquelle ils recevaient un traitement adjuvant par venlafaxine (75 à 225mg/jour). Parmi les 19 patients, 14 (74%) ont montré une amélioration significative des scores sur l'HDRS et la CGI.

F. Autres antidépresseurs

Il existe également d'autres antidépresseurs, n'appartenant pas aux familles précédemment citées, mais dont l'efficacité sur les symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes a aussi été étudiée.

Tout d'abord, on retrouve deux études portant sur la mirtazapine (Norset®). Ce traitement a été utilisé dans une première étude ouverte (68) sur 8 semaines, à la posologie de 30mg/jour, en association avec un traitement stabilisé par clozapine, chez 15 patients schizophrènes. On ne met pas en évidence de différence significative sur les scores obtenus à l'HDRS entre l'inclusion et la fin de l'étude. Dans une autre étude, plus ancienne (69), contrôlée et randomisée, la mirtazapine était utilisée comme traitement adjuvant à l'halopéridol (5mg/jour) chez 30 patients schizophrènes pendant 6 semaines. On ne retrouve pas non plus de différence significative entre les deux groupes sur les scores à l'HDRS à la fin de l'étude.

La réboxétine est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la noradrénaline, avec une activité très faible sur les transporteurs de la sérotonine. Il s'agit d'un traitement non commercialisé en France, mais qui aurait démontré son efficacité et sa bonne tolérance pour le traitement de la dépression. Poyurovsky et ses collaborateurs (70) ont étudié son efficacité en association avec l'olanzapine (10mg/jour), dans une étude contrôlée randomisée sur 6 semaines, incluant 26 patients hospitalisés dans le cadre d'un premier épisode schizophrénique. On retrouve une différence entre les deux groupes sur la diminution des scores à l'HDRS en faveur de la reboxétine, mais non significative. Dans une autre étude (71),

Raedler et ses collaborateurs ont étudié la tolérance et l'efficacité d'un traitement adjuvant par réboxétine (4 à 8mg/jour) sur une cohorte de 16 patients schizophrènes hospitalisés stabilisés, présentant des symptômes dépressifs. Ce traitement a été maintenu jusqu'à la sortie, ou jusqu'à ce qu'un changement thérapeutique devienne nécessaire pour des raisons cliniques (en moyenne 26.2 +/- 16.0 jours). On met en évidence une amélioration significative des scores sur la CDSS et l'HAM-D-17, associée à une bonne tolérance du traitement sur le plan clinique.

Enfin, on retrouve une article (72) dans lequel les auteurs examinent les résultats de différents essais thérapeutiques utilisant le bupropion (Zyban®), un antidépresseur inhibiteur mixte de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Ils rapportent une série de 5 patients psychotiques présentant un épisode dépressif, ayant reçu du bupropion à libération prolongée pendant une période de 6 semaines, en association avec un traitement antipsychotique à posologie stable. Tous les patients ont présenté une amélioration significative de leur épisode dépressif majeur, sans modification de la symptomatologie psychotique positive. Cependant, il ne s'agit que d'une étude préliminaire, dont les résultats devraient être vérifiés au cours d'études contrôlées randomisées incluant un nombre plus important de patients.

G. Maintien du traitement

Au-delà de l'efficacité d'un traitement antidépresseur sur les symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes, se pose la question de la durée pendant laquelle ce traitement doit être maintenu une fois instauré. En effet, on constate que la plupart des études précédemment citées n'en évaluent la tolérance et l'efficacité que pendant quelques semaines. Siris et ses collaborateurs se sont intéressés à l'intérêt du maintien d'un traitement adjuvant par imipramine chez des patients répondeurs. Dans une première étude en double aveugle (73), ils ont inclus 14 patients, présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif, et ayant présenté des syndromes de dépression postpsychotique ou des symptômes négatifs améliorés avec un traitement adjuvant par imipramine. Les 6 patients recevant le placebo ont tous rechuté au niveau de leur syndrome dépressif ou de leur symptomatologie négative, tandis que seulement 2 des 8 patients poursuivant leur imipramine ont présenté une évolution péjorative ($p=0.009$). Aucun des patients ayant poursuivi l'imipramine n'a présenté de rechute psychotique. Ces résultats sont donc en faveur du maintien à court terme d'un traitement antidépresseur adjuvant par imipramine, en association avec un traitement de fond

antipsychotique, chez des patients initialement répondeurs. Dans une deuxième étude (74), randomisée, en double aveugle, ils ont inclus 24 patients selon les mêmes critères. Le traitement adjuvant par imipramine, poursuivi avec succès pendant 6 mois, a ensuite été soit maintenu, soit changé pour un placebo, tandis que les traitements par fluphénazine et benztropine étaient maintenus à l'identique, et ce durant un an. Dans le groupe placebo, on met en évidence un nombre significativement plus important de patients ayant rechuté dans la dépression ($p < 0.001$) mais également un nombre plus important de patients ayant présenté une rechute psychotique ($p < 0.02$). Ces résultats démontrent donc l'intérêt d'un maintien sur le moyen et le long terme d'un traitement adjuvant par imipramine chez des patients initialement répondeurs.

Plus récemment, on retrouve dans les travaux de deux auteurs ayant beaucoup publié dans le domaine concerné une recommandation préconisant de traiter un premier épisode dépressif pendant au moins 6 à 9 mois, et de considérer un traitement à plus long terme uniquement pour les patients présentant des symptômes dépressifs résiduels, une dépression comorbide très sévère, ou des épisodes dépressifs récurrents (12).

II. Risque suicidaire

La mortalité chez les patients schizophrènes est significativement plus élevée que dans la population générale. En effet, les patients schizophrènes vivent en moyenne 15 ans de moins, et le suicide occupe la première place des causes de décès prématurés (75). On estime entre 5 et 13% la proportion de patients souffrant de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif décédant par suicide, ce qui représente un risque 20 fois supérieur à celui de la population générale (76). De surcroît, les patients schizophrènes ont approximativement un risque vie entière de 50% de commettre une tentative de suicide (77).

Les idéations suicidaires seraient associées de façon significative à la présence d'une symptomatologie dépressive (78). En effet, entre 50 et 75% des patients schizophrènes suicidés souffraient d'un syndrome dépressif (79). L'akathisie causée par les neuroleptiques peut elle aussi être une cause d'idéations suicidaires, par la souffrance qu'elle génère. Cependant, on ne dispose que de peu de données sur l'efficacité des traitements antidépresseurs dans la prévention du suicide dans cette population, étant donné que la majorité des études qui se sont intéressées aux interrelations entre risque suicidaire et traitement antidépresseur ont exclu les patients souffrant de trouble schizophrénique. Au

contraire, des phénomènes d'akathisie ont été décrits à plusieurs reprises chez des patients traités par ISRS, et la dysphorie intense qui y est associée a même été rendue responsable d'une augmentation des idéations et des comportements suicidaires chez les patients traités par ce type d'antidépresseurs (76).

Le traitement de première intention des patients schizophrènes suicidants ou suicidaires reste la clozapine, suivie des autres antipsychotiques atypiques. Les antidépresseurs ne seraient indiqués qu'en seconde intention, de façon adjuvante, en cas d'inefficacité des traitements précédemment cités (79). Dans une revue de la littérature internationale comprenant des études contrôlées sur l'utilisation des antidépresseurs chez les patients schizophrènes (40), Petit citait certaines études en faveur d'une association entre antipsychotique et antidépresseur dans la dépression postpsychotique, principalement pour traiter les troubles thymiques, mais aussi de façon secondaire pour prévenir les comportements suicidaires.

Plus récemment, deux auteurs ont étudié spécifiquement les interactions entre risque suicidaire et traitement antidépresseur chez les patients schizophrènes. Haukka et ses collaborateurs (75) ont mené une étude sur une cohorte nationale finlandaise de 1611 patients schizophrènes suicidants, hospitalisés entre 1997 et 2003, suivis en moyenne pendant 4.3 ans. La présence d'un traitement antipsychotique en cours au moment de l'étude était associée à une baisse de la mortalité par suicide ($p=0.004$), mais celle d'un traitement antidépresseur (environ 75%) était associée à une augmentation du taux de tentatives de suicide, en comparaison avec les personnes n'en ayant jamais utilisé. On ne retrouve cependant pas d'augmentation significative du risque de tentative de suicide associée à un traitement en cours par antidépresseurs, même s'il semble qu'une tendance se profile dans cette direction. On ne met pas en évidence de diminution significative de la mortalité par suicide chez les patients traités par antidépresseurs au moment de l'étude ($p=0.099$). En revanche, les antidépresseurs, quand ils sont associés aux antipsychotiques, sont associés à une baisse de la mortalité globale. Seul un traitement en cours par citalopram était associé de façon significative à une diminution de la mortalité globale et par suicide.

Zisook et ses collaborateurs (9) ont évalué les effets d'un traitement adjuvant par citalopram sur les idéations suicidaires chez 198 patients schizophrènes ambulatoires présentant des symptômes dépressifs infraliminaires, répartis par randomisation entre un groupe recevant du citalopram ($n=104$) et un groupe placebo ($n=94$), en association avec leur traitement de fond

antipsychotique, pour une durée de 12 semaines. Dans l'analyse principale, on ne retrouve pas de différence significative entre le citalopram et le placebo en ce qui concerne la présence d'idéations suicidaires.

Les auteurs ont par la suite procédé à une analyse en seconde intention des résultats de l'étude précédemment citée (76) afin d'évaluer si l'introduction d'un traitement antidépresseur pouvait être responsable de l'apparition ou d'une majoration des idées suicidaires. Les mesures principales d'idéations suicidaires étaient réalisées avec la CGI-SS, l'ISST et la BHS, instruments de mesures spécifiquement développés pour évaluer le risque suicidaire chez les patients schizophrènes. Parmi l'ensemble des participants, 47% avaient déjà fait au moins une tentative de suicide. A la fin de l'étude, le citalopram était associé à des scores plus faibles à la BHS (4.21 versus 4.98 ; $p < 0.05$) et une probabilité moins élevée de présenter des idéations suicidaires selon l'ISST (17.7% versus 38.7% ; $p < 0.005$) et l'HDRS (14.4% versus 22.6% ; $p < 0.05$). Parmi les participants ne présentant pas d'idéations suicidaires à l'entrée dans l'étude, on ne retrouve pas de différence significative entre le citalopram et le placebo en ce qui concerne l'apparition d'idéations nouvelles. Parmi les participants présentant des idéations suicidaires à l'entrée dans l'étude, on constate une diminution de celles-ci à la fin de l'étude selon l'ISST dans le groupe traité par citalopram (28.6% versus 66.7% ; $p < 0.05$). Au sein du sous-groupe de patients ayant présenté une disparition des idéations suicidaires, on retrouve significativement plus de patients déprimés répondeurs que de non-répondeurs, à la fois sur l'ISST (75.0% versus 31.4% ; $p < 0.05$) et sur la CGI-SS (84.6% versus 31.3% ; $p < 0.05$). En conclusion, on met donc en évidence que les idéations suicidaires émergeant au cours du traitement n'étaient pas plus fréquentes avec le citalopram qu'avec le placebo. Chez les patients présentant des idéation suicidaires à l'entrée dans l'étude, le citalopram a réduit les idéations suicidaires, spécialement chez ceux dont les symptômes dépressifs répondaient au traitement. Il s'agit ici de la seule étude contrôlée de grande envergure permettant de montrer que les ISRS pourraient jouer un rôle dans la prévention du suicide chez les patients souffrant d'une pathologie schizophrénique.

III. Troubles anxieux

A. Généralités

Les données concernant la cooccurrence de symptômes ou de syndromes anxieux au cours de la schizophrénie sont maigres. La prévalence des troubles anxieux au cours de la schizophrénie n'est pas définie de façon unanime, les chiffres retrouvés dans la littérature allant jusqu'à 60% (80). Les fréquences estimées du trouble panique vont de 3.3 à 43%, celles de la phobie sociale de 8.2 à 63.3%, celles du stress post-traumatique de 1.3 à 51%, et celles de l'anxiété généralisée de 2.5 à 13.6% des patients schizophrènes (81). Ils peuvent se présenter à tous les stades de la pathologie, parfois indicateurs d'une rechute. Les difficultés résident dans le diagnostic clinique, aucun argument ne permettant actuellement de distinguer l'anxiété dite névrotique de l'anxiété dite psychotique. Chez le patient psychotique toutefois, on constate moins d'expressions somatiques, peu de verbalisation, et une expression plus particulièrement centrée sur le domaine comportemental (agitation ou sidération).

L'anxiété et la dépression sont inversement corrélées avec la qualité de vie du patient, et l'anxiété serait susceptible elle aussi de majorer le risque suicidaire (80). De façon globale, les études qui se sont intéressées aux comorbidités anxieuses chez les patients schizophrènes mettent en évidence un impact négatif global avec une aggravation du pronostic fonctionnel.

Comme cela a pu être discuté à propos de la symptomatologie dépressive, on retrouve selon les auteurs deux approches qui s'opposent quant à la nature des troubles anxieux chez les patients souffrant de troubles schizophréniques :

- l'une catégorielle, considérant les troubles anxieux comme des pathologies comorbides associées à la schizophrénie ;
- l'autre dimensionnelle, considérant l'anxiété comme faisant partie intégrante de certaines dimensions cliniques de la schizophrénie.

Il n'existe pas d'études cliniques contrôlées concernant la prise en charge thérapeutique de l'anxiété chez les patients schizophrènes, ni de recommandations de pratiques professionnelles. On retrouve une étude ancienne (60) évaluant les effets du citalopram chez les patients schizophrènes, qui montre une diminution des scores de la PANSS pour les

symptômes des dimensions dépression/anxiété. Trois études de cas (81) concernant le traitement de patients schizophrènes présentant des attaques de panique avec de l'imipramine montrent une amélioration clinique. Des études pilotes (80) ont elles aussi montré un intérêt à la prescription d'un traitement adjuvant par ISRS en association avec les antipsychotiques, notamment chez les patients présentant des TOC. Elles seront développées dans la suite de ce chapitre.

Une revue de la littérature publiée entre 1966 et 2003 et portant sur la comorbidité anxieuse au cours de la schizophrénie, ne retrouve que 15 études spécifiquement dédiées à l'étude de sa prévalence (81). Les comorbidités les plus étudiées sont le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et le trouble panique, et beaucoup de données suggèrent leur prévalence élevée au cours de la schizophrénie. On ne retrouve que 2 études concernant le stress post-traumatique (PTSD) ; la première retrouve une prévalence du PTSD de 50% parmi 46 patients psychotiques (82), tandis que la seconde retrouve une prévalence de 16.6% dans une population comparable (83). A l'exception de deux études pharmacologiques dans les TOC (82,84), on ne retrouve pas d'étude contrôlée randomisée concernant le traitement des troubles anxieux au cours de la schizophrénie. La plupart des publications concernent des études de cas et des études ouvertes, qui ont utilisé des traitements conventionnels du trouble anxieux. Globalement, on constate un certain degré d'efficacité de ces méthodes thérapeutiques, avec toutefois un faible niveau de preuve (81). La plupart des études ont été réalisées sur de faibles échantillons, les résultats obtenus sont donc difficilement généralisables. On constate par conséquent que les quelques données fournies par la recherche ne permettent pas de proposer des conduites à tenir sur le plan thérapeutique basées sur des preuves, même si elles s'orientent préférentiellement en faveur d'une association de neuroleptiques avec des benzodiazépines, ou avec un antidépresseur.

B. Trouble obsessionnel compulsif

Selon certains auteurs, il existerait des intrications considérables entre la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), que ce soit au niveau des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles mises en cause, du rôle que peuvent jouer les systèmes de neurotransmission dopaminergiques et sérotoninergiques, mais également en ce qui concerne certaines caractéristiques démographiques et cliniques (85). Les troubles obsessionnels-compulsifs représentent une comorbidité fréquente de la schizophrénie. La prévalence des

symptômes obsessionnels et/ou compulsifs (SOC) est évaluée à 13% environ des patients schizophrènes hospitalisés, même si les taux retrouvés dans différentes études de la littérature sont variables (86). Les raisons de cette variabilité résident certainement dans l'hétérogénéité des différents échantillons ainsi que dans l'absence d'instrument diagnostique standardisé. La présence de SOC chez les patients schizophrènes constitue un indice de sévérité des troubles psychotiques, et des études récentes ont montré que ces derniers pouvaient être prédictifs d'un pronostic défavorable (80). Les patients dont la schizophrénie est caractérisée par des traits obsessionnels-compulsifs marqués peuvent s'avérer difficiles à traiter de façon efficace et requièrent souvent une association de traitements. Malgré ces constatations, une évaluation ciblée des particularités cliniques et des modalités thérapeutiques dans cette population font défaut. Seules la clomipramine et la fluoxétine ont fait l'objet de publications spécifiques.

Berman et ses collaborateurs ont mené une étude pilote transversale (84), en double aveugle, comparant l'efficacité d'un antidépresseur tricyclique, la clomipramine, au placebo, chez 6 patients schizophrènes présentant des SOC, dont le traitement antipsychotique, équilibré avant l'entrée dans l'étude, a été maintenu à la même posologie. Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative sur les scores obtenus à la PANSS et à l'Y-BOCS (échelle spécifique des SOC) chez les patients recevant de la clomipramine.

Les effets des ISRS sont quant à eux controversés. Dans une étude en double aveugle (56) portant sur l'efficacité d'un traitement adjuvant par fluoxétine, utilisé pendant 8 semaines en association avec la clozapine chez 33 patients schizophrènes ambulatoires présentant des symptômes psychotiques persistants, les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative au niveau des symptômes obsessionnels-compulsifs entre les deux groupes de patients. Ces résultats suggèreraient donc une absence d'efficacité de la fluoxétine dans le traitement des SOC chez les patients schizophrènes. Cependant, quelques années plus tard, Reznik et Sirota (87) ont publié une étude ouverte incluant 16 patients schizophrènes présentant des SOC, traités avec des neuroleptiques conventionnels, ayant reçu de la fluvoxamine (100 à 200mg/jour) pendant 8 semaines. Les résultats montrent une diminution importante et significative des scores à la BPRS (39.4%) et à l'Y-BOCS (32.9%). Ces résultats sont confirmés par une étude contrôlée randomisée (88), incluant 30 patients répondant aux mêmes critères d'inclusion. Après randomisation, 14 patients recevaient de la fluvoxamine en association avec leur traitement neuroleptique, et les 16 patients constituant le groupe contrôle recevaient uniquement leur traitement neuroleptique antérieur. On retrouve là

aussi une diminution significativement supérieure des scores à la PANSS et à l'Y-BOCS dans le groupe traité par fluvoxamine.

Les autres publications concernant l'utilisation des antidépresseurs pour le traitement des SOC chez les patients schizophrènes sont des études de cas, qui sont globalement en faveur d'une efficacité des traitements étudiés (clomipramine, fluvoxamine, fluoxétine, sertraline, paroxétine) (81). Après étude de ces résultats disponibles dans la littérature, certains auteurs suggèrent, étant donné l'absence de données basées sur des preuves, une monothérapie avec un antipsychotique atypique ou une association d'un antipsychotique typique ou atypique avec un ISRS ou de la clomipramine (85).

IV. Abus de substances

L'abus de substances est la comorbidité psychiatrique la plus fréquente chez les patients schizophrènes, avec une prévalence pouvant aller selon certaines études jusqu'à 65%. En moyenne, cette prévalence est estimée à 47% au cours de la vie entière chez les patients schizophrènes, contre 17% en population générale. Les substances les plus utilisées sont la nicotine (70% des cas), l'alcool (dans 47% des cas) et le cannabis (dans 42% des cas) (79). Les relations entre les deux pathologies ne sont pas clairement définies, on retrouve plusieurs hypothèses :

- une vulnérabilité accrue pour chaque trouble (par exemple, une défaillance dans la régulation des affects ou dans la gestion du stress)
- un abus de substance secondaire à la schizophrénie (automédication, ou sensibilité accrue des patients schizophrènes aux effets de certaines drogues)
- un trouble psychotique secondaire à la consommation de certaines substances
- un modèle bidirectionnel, avec une induction et des mécanismes d'entretien réciproques des deux pathologies, par le biais d'interactions neurobiologiques ou psychologiques ; par exemple, l'abus de substance peut être associé à une symptomatologie apparentée à la dépression, et les patients peuvent tenter d'automédiquer ces symptômes avec les substances dont ils abusent.

L'abus de substance chez les patients schizophrènes est une comorbidité associée à un mauvais pronostic en termes d'évolution clinique et fonctionnelle. En effet, il aggrave l'évolution de la

schizophrénie et dégrade de façon significative les relations entre le patient et son entourage ou l'équipe de soins. De plus, ces patients ont généralement un statut socio-économique plus précaire et des habiletés psychosociales moins performantes que les patients sans comorbidité addictive. On retrouve également chez ces patients des taux plus importants de rechutes et de réhospitalisations, un risque suicidaire globalement plus élevé, ainsi qu'un taux de criminalité plus important (89). Malgré ces implications, les données concernant les stratégies en termes de traitements pharmacologiques dans cette population sont peu nombreuses, les patients présentant une comorbidité addictive étant souvent exclus des études portant sur l'efficacité des différents traitements en raison d'interactions métaboliques, d'un pronostic souvent moins bon dans cette population et d'une observance thérapeutique souvent médiocre. Pour preuve, on peut citer la plupart des recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie, qui sont basées sur des études excluant les patients présentant une comorbidité addictive.

A. Généralités

Des avancées récentes sur le plan biologique concernant les addictions ainsi que sur la pharmacologie de la schizophrénie ont ouvert de nouvelles possibilités dans la pharmacothérapie des dépendances chez les patients schizophrènes :

- les agonistes des récepteurs dopaminergiques D₁ sont susceptibles de bloquer de façon directe les conduites de consommation de produits stimulants ;
- les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ sont susceptibles de bloquer de façon indirecte les conduites de consommation de stimulants et de nicotine ;
- les antagonistes aux opiacés semblent diminuer les conduites de consommation d'alcool (90).

Les nouvelles générations d'antipsychotiques, qui possèdent une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et/ou une activité agoniste 5-HT_{1A}, semblent réduire l'abus de substances chez les patients schizophrènes qui s'auto-médiquent en raison de symptômes négatifs ou d'effets secondaires liés aux neuroleptiques (90). Dans une revue de littérature impliquant des études pharmacologiques menées sur un sous-groupe de patients schizophrènes présentant une comorbidité addictive (91), on constate que les études contrôlées randomisées, qui procurent un haut niveau de preuve, sont rares chez des patients présentant les deux pathologies. Les données, en grande partie issues d'études ouvertes ou de

séries de cas, suggèrent une efficacité supérieure des antipsychotiques de seconde génération (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone) au regard de l'amélioration des symptômes psychopathologiques, de la diminution du craving, et de la réduction de la quantité de substances consommées, en comparaison avec les antipsychotiques conventionnels utilisés par voie orale.

L'utilisation adjuvante d'antidépresseurs, associés au traitement de fond antipsychotique, a pu montrer une certaine efficacité dans la diminution du phénomène de craving et de l'abus de certaines substances, mais les données de la littérature sont peu nombreuses et les indications restent limitées dans ce domaine. Les études concernées sont détaillées ci-dessous.

B. Tabac

Les patients schizophrènes présentent des proportions élevées de consommation tabagique en comparaison avec la population générale. En effet, l'addiction à la nicotine concerne 60 à 90% des patients schizophrènes, contre 23 à 30% en population générale (92). Ceci entraîne une augmentation de la mortalité, notamment par le biais des pathologies cardiovasculaires. De plus, certains constituants du tabac accélèrent le métabolisme et diminuent les taux sanguins de certains antipsychotiques, par la voie du cytochrome P450. Il s'agit donc d'une problématique d'importance dans cette population, d'autant plus que le taux de sevrage est environ deux fois plus faible chez les patients schizophrènes qu'en population générale (92). Le sevrage tabagique chez les patients schizophrènes stabilisés serait facilité par l'association de traitements antipsychotiques atypiques et de systèmes transdermiques de nicotine (92).

Le bupropion (Zyban®, antidépresseur « atypique » inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine) a également montré un certain intérêt dans cette indication, mais les résultats sont en général modestes. Dans une première étude randomisée (93), George et ses collaborateurs ont comparé l'utilisation du bupropion à libération prolongée (300mg/jour) avec un placebo dans le sevrage tabagique chez 32 patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. On retrouve des taux plus importants de patients abstinents au tabac à la fin de l'étude dans le groupe bupropion en comparaison avec le groupe placebo (50.0% contre 12.5%, $p < 0.05$) ainsi que des taux de CO expirés mesurés au cours de l'étude plus faibles ($p < 0.01$). Il est à noter que selon les conclusions des auteurs, le

traitement par antipsychotiques atypiques a permis d'augmenter la proportion de réponse positive au bupropion. Dans une deuxième étude (94), 53 patients schizophrènes, fumant plus de 10 cigarettes par jour et manifestant le désir de stopper cette consommation, ont été inclus dans une étude de 12 semaines au cours de laquelle ils suivaient une psychothérapie de type cognitive et comportementale. Ils étaient randomisés entre un traitement par bupropion LP (300mg/jour) (n=25) ou un placebo (n=28). Les auteurs ont mis en évidence que les patients du groupe bupropion présentaient un taux d'abstinence plus important, à la fois dans la semaine suivant le sevrage (36% contre 7%, $p=0.016$) mais également à la fin de l'étude (16% contre 0%, $p=0.043$), ainsi que des taux plus élevés d'abstinence continue pendant 4 semaines (semaines 8 à 12) ($p<0.05$), et une durée moyenne d'abstinence plus longue (4.2 semaines contre 1.8 semaines, $p=0.037$). Les effets du bupropion ne se prolongeaient pas après l'arrêt du traitement. Enfin, on trouve une méta-analyse (95) portant sur les bénéfices et les risques de l'utilisation du bupropion comme un aide pour arrêter de fumer chez les patients schizophrènes. Le bupropion est métabolisé par le cytochrome P450, il est donc susceptible d'interagir avec la plupart des antipsychotiques utilisés. De plus, son activité dopaminergique serait susceptible d'accélérer une décompensation psychotique. Cette méta-analyse a sélectionné les données concernant 260 patients schizophrènes fumeurs issus de 7 études contrôlées randomisées comparant le bupropion au placebo ou à un autre traitement contrôle. Les taux de sevrage tabagique auto-rapportés, biochimiquement vérifiés par les taux de CO expirés, étaient significativement plus importants chez les patients prenant du bupropion en comparaison avec le placebo, aussi bien à la fin du traitement (RR=2.57, IC95 [1.35-4.88], $p=0.004$) qu'à 6 mois (RR=2.78 [1.02-7.58], $p=0.05$). L'ensemble de ces résultats sont majorés, dans les analyses en sous-groupes, lorsque le bupropion est prescrit de façon concomitante avec un antipsychotique, en comparaison avec le bupropion seul. Les taux de CO expirés étaient significativement plus faibles avec le bupropion à la fin du traitement ($p=0.002$), mais cependant pas à 6 mois ($p=0.37$).

C. Alcool

Les études portant sur le traitement pharmacologique chez les patients ayant une consommation d'alcool excessive sont peu nombreuses, notamment celle relevant de traitements antidépresseurs. Selon Eryshev (96), les résultats d'une étude portant sur 158 patients ayant une dépendance à l'alcool, comorbide dans 85 cas avec une schizophrénie

d'évolution lente, démontrent l'efficacité de l'association de traitements antipsychotiques, qu'ils soient typiques ou atypiques, avec des antidépresseurs.

La lamotrigine, traitement thymorégulateur, utilisée en association avec la clozapine, a montré une diminution significative de la consommation d'alcool et du craving chez 3 patients schizophrènes présentant une consommation d'alcool excessive et résistants au traitement (97).

En ce qui concerne les substances agissant spécifiquement contre l'appétence, on ne retrouve qu'une seule étude de cas (98) rapportant les effets de l'acamprosate chez une patiente schizophrène de 74 ans, présentant une exogénose ancienne. La pathologie psychotique était équilibrée depuis plusieurs années sous perphénazine. Pendant le premier mois du traitement, la patiente, qui ne manifestait auparavant aucun désir de modifier sa consommation d'alcool, a progressivement décrit une diminution de son appétence, sans diminution de sa consommation. Puis, pendant les six mois qui ont suivi, sa consommation a été divisée par deux. Enfin, au bout de deux ans, la patiente était totalement abstinente.

D. Opiacés

Les patients schizophrènes présentent une prévalence vie-entière d'abus de cocaïne estimée entre 15 et 50% (99). Partant de la constatation que les patients cocaïnomanes non schizophrènes montrent des taux plus faibles de craving lorsqu'ils prennent un traitement par désipramine (antidépresseur tricyclique, retiré du marché en France en 2003), Ziedonis et ses collaborateurs (99) ont mené une étude ouverte sur 12 semaines, comparant 12 patients schizophrènes ambulatoires cocaïnomanes traités par désipramine (100-150mg/jour) en association avec un traitement antipsychotique, à 15 patients traités uniquement par antipsychotique. Les posologies de désipramine étaient plus faibles que celles habituellement recommandées en raison de l'altération de son métabolisme par la prise concomitante d'un traitement antipsychotique. L'ensemble des 27 patients participait à un programme de prévention et de développement des habiletés sociales intitulé « Dual Diagnosis Relapse Prevention ». Les patients du groupe désipramine ont été plus nombreux à terminer l'étude (83% contre 60%, $p > 0.05$) et présentaient moins d'analyses d'urine positives à la cocaïne au cours des 6 dernières semaines (20% contre 50%, $p < 0.01$).

Quelques années plus tard, les mêmes auteurs ont poursuivi leurs recherches dans ce domaine en comparant l'efficacité de la désipramine avec celle de la sélégiline (100). Leur hypothèse

était que la sélégiline, en augmentant de façon indirecte les taux de dopamine, pourrait diminuer les phénomènes de craving chez les patients dépendants à la cocaïne. Dans cette deuxième étude ouverte menée sur 12 semaines, 40 patients schizophrènes présentant une dépendance à la cocaïne ont été inclus ; 13 ont reçu de la sélégiline (5 à 10 mg/jour), 12 de la désipramine (100 à 150 mg/jour), et 15 n'ont reçu aucun traitement (groupe contrôle). On retrouve des résultats significativement plus favorables chez les patients traités par désipramine, en comparaison avec les patients des deux autres groupes ; 83% des patients du groupe désipramine ont en effet terminé l'étude, contre 53% dans le groupe contrôle et 46% dans le groupe sélégiline.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude suivante (90), contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluant 80 patients cocaïnomanes souffrant de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif, au décours d'une décompensation psychotique. Une fois leur traitement antipsychotique stabilisé, ils ont reçu de la désipramine pendant 12 semaines, et ont ensuite été suivis pendant 15 mois en ambulatoire. Les posologies en désipramine ont été ajustées aux taux sériques. Parmi les 80 sujets inclus, 50 (63%) ont terminé l'étude. Les résultats obtenus montrent une consommation moins importante de cocaïne chez les patients recevant de la désipramine, principalement entre la dixième et la vingt-sixième semaine de l'étude. Ces résultats montrent non seulement que la désipramine semble avoir un effet bénéfique dans cette indication, mais également que cet effet persiste pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement.

Siris a présenté des résultats préliminaires (101) démontrant qu'un traitement adjuvant par imipramine, associé à un neuroleptique, pouvait s'avérer efficace chez certains patients schizophrènes stabilisés présentant un abus de substance. Avec ses collaborateurs (102), il a ensuite mené une étude contrôlée sur 11 patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif et un abus de substance (cocaïne ou cannabis) chez qui il a prescrit un traitement adjuvant par imipramine. Les résultats de cet essai thérapeutique se sont avérés favorables pour une partie des participants (4 des 11 patients). On retrouve une diminution de la consommation de cocaïne mais pas de cannabis. Dans cette étude, les symptômes dépressifs n'ont pas été modifiés par le traitement, ce qui montre à priori une efficacité directe de l'imipramine sur les symptômes de type addictifs. Dans une autre étude (48) en double aveugle portant sur l'efficacité d'un traitement adjuvant par imipramine, associé à un traitement de fond par fluphénazine decanoate, 21 patients présentant une schizophrénie associée à une consommation de cannabis ont été inclus. Les résultats montrent là aussi un meilleur pronostic global pour les patients recevant de l'imipramine.

V. Discussion

Le traitement des syndromes dépressifs chez les patients schizophrènes semble primordial étant données la détérioration à fois de la qualité de vie mais aussi du pronostic global, ainsi que la majoration du risque suicidaire qu'ils engendrent.

La majorité des auteurs ayant travaillé sur ce sujet concluent à une efficacité clinique des antidépresseurs dans le traitement des dépressions post-psychotiques (37,38,40,42). Les tricycliques, malgré la présence d'effets secondaires connus, ont démontré leur efficacité en association avec les antipsychotiques (44,45), et en particulier l'amitriptyline (48,49), dont l'efficacité semble équivalente à celle de la sertraline, même si elle apparait de façon moins rapide (50,51). Les IMAO se sont montrés efficaces (52,53) mais dans des études de faible envergure ne permettant pas de présager de leur potentialité thérapeutique chez les patients schizophrènes, ce d'autant plus qu'ils sont responsables de nombreux effets secondaires. Les ISRS constituent la famille d'antidépresseurs la plus étudiée dans cette indication, et ils ont démontré eux aussi leur efficacité en tant que traitements adjuvants sur les symptômes dépressifs apparaissant au cours de la schizophrénie (16). Parmi eux, la fluvoxamine semble la moins efficace (54), et les résultats sont mitigés en ce qui concerne la fluoxétine (24,55–57). En revanche, les données concernant la sertraline (50,51,59) et le citalopram (9,60,62,63) sont majoritairement en faveur d'un bénéfice dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes. En ce qui concerne les IRSNA, les résultats sont globalement favorables mais issus d'études ouvertes pour le milnacipran (66) et la venlafaxine (67), et un peu plus probants pour la duloxétine (64,65). Les études utilisant la mirtazapine ne sont pas en faveur de son efficacité dans cette indication (68,69), tandis que celles utilisant la réboxétine retrouvent des résultats plus prometteurs, mais peu significatifs (70,71).

Au total, les données de la littérature concernant l'efficacité des antidépresseurs sont mitigées, et n'apportent qu'un faible niveau de preuve. L'ensemble des études concernées, qu'elles mettent en évidence une absence d'amélioration des symptômes dépressifs avec l'utilisation adjuvante d'un traitement antidépresseur, une amélioration non significative, ou une amélioration significative, souffrent de nombreux biais méthodologiques.

En premier lieu, les critères cliniques utilisés sont variables, les symptômes négatifs et dépressifs ne sont pas toujours différenciés, notamment dans les études antérieures aux années 2000. Certaines études ayant conclu à une efficacité des ISRS ont exclu les patients présentant

un épisode dépressif majeur, pour ne garder que les patients présentant une dépression subsyndromique. En termes de protocole, seule une petite proportion des études sont randomisées et contrôlées, la majorité étant des études ouvertes. Par exemple, on ne retrouve pas d'étude randomisée contrôlée sur l'efficacité des IRSNA.

La taille des échantillons est insuffisante (moins de 50 patients inclus), de même que la durée pendant laquelle le traitement est prescrit (5 à 8 semaines). Une seule étude longitudinale a permis d'évaluer un nombre conséquent de patients (plus de 180) sur une durée de 8 ans (42), et a montré une efficacité des traitements antidépresseurs. Deux études contrôlées randomisées (73,74) ont montré une rechute dépressive plus précoce en cas d'interruption du traitement antidépresseur, à moyen et long terme. Aucune autre étude ne permet de définir une durée optimale de maintien du traitement antidépresseur en cas d'efficacité.

Il semble donc que la prescription d'un traitement antidépresseur soit effectivement bénéfique chez un patient schizophrène présentant un épisode dépressif en dehors d'une phase de décompensation psychotique aigue, mais il manque d'études méthodologiquement rigoureuses pour pouvoir l'affirmer avec certitude. Une méta-analyse a cependant démontré que, même en incluant les données issues d'études ayant conclu à une absence d'efficacité, les antidépresseurs étaient significativement supérieurs au placebo dans cette indication (10). La durée pendant laquelle le traitement doit être poursuivi reste indéterminée, mais il semblerait qu'une interruption trop précoce, avant 6 mois, augmente le risque de rechute dépressive (12,73,74) voire de rechute psychotique (74).

Les troubles anxieux, dont la prévalence est également élevée dans cette population, sont eux aussi associés à une détérioration de la qualité de vie et du pronostic fonctionnel, ainsi qu'à une majoration du risque suicidaire. Les données concernant l'efficacité des antidépresseurs dans cette indication sont pauvres, et souffrent des mêmes limitations sur le plan méthodologique que précédemment citées, les seuls résultats disponibles étant issus d'études ouvertes concernant de très petits échantillons (en général moins de 10 patients). Il semblerait tout de même que dans cette indication également, la prescription d'un traitement antidépresseur soit bénéfique (60,80,81), notamment dans le traitement des TOC (81), dont la prévalence est élevée au cours de la schizophrénie (86), et pour lesquels les tricycliques (84) et les ISRS (87,88) se sont montrés efficaces, même si le traitement de première intention demeure actuellement un anxiolytique, bien souvent maintenu sur le long terme.

La consommation de substances telles que l'alcool, le cannabis ou d'autres drogues est fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie, et majore elle aussi le risque suicidaire. Certains antidépresseurs ont pu démontrer leur efficacité dans la diminution des consommations d'alcool (96) ou d'opiacés, les tricycliques étant les principaux concernés et les plus efficaces dans cette dernière indication (90,99–102).

Le risque suicidaire est 20 fois supérieur chez les patients schizophrènes en comparaison avec la population générale (76), le suicide demeurant actuellement la première cause de décès prématuré chez ces patients (75). Il existe une corrélation statistique entre risque suicidaire et traitement antidépresseur (75). Cela peut s'expliquer par le fait que les antidépresseurs sont prescrits en cas de syndrome dépressif (ou de trouble anxieux), et donc que c'est en réalité ce dernier qui est lui-même associé à une majoration du risque suicidaire (78,79). Cependant, les ISRS sont susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'une akathisie, et donc par ce biais de majorer le risque suicidaire (76). De plus, la classique « levée d'inhibition », même si elle n'a pas été étudiée chez les patients schizophrènes, a été bien décrite chez les patients présentant une dépression majeure. Même si le citalopram a montré qu'il ne favorisait pas l'émergence d'idéations suicidaires, voire même qu'il permettait une diminution des idéations suicidaires déjà présentes chez certains patients (9,76), les données demeurent actuellement insuffisantes pour permettre de conclure quant au lien existant entre traitement antidépresseur et risque suicidaire chez les patients schizophrènes.

Il semble donc nécessaire, en l'absence de certitude, d'exercer une surveillance accrue de ce risque chez les patients schizophrènes, bien entendu tout au long de l'évolution de la pathologie, mais d'autant plus lors de l'utilisation d'un traitement antidépresseur.

CHAPITRE 4. INDICATIONS DES ANTIDEPRESSEURS DANS CERTAINES DIMENSIONS DE LA SCHIZOPHRENIE

I. Symptomatologie négative

Les symptômes négatifs font partie des signes cardinaux fréquemment rencontrés au cours de l'évolution des pathologies schizophréniques ; leur poids représente un obstacle majeur à la réhabilitation des patients, et ils sont associés à une évolution péjorative sur le long-terme avec un impact négatif sur la qualité de vie. Les mécanismes impliqués dans la symptomatologie négative n'ont pas encore été clairement élucidés, mais ces symptômes semblent corrélés avec une atrophie cortico-sous-corticale, une hypofrontalité, et une activité centrale dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique diminuées (103).

Ces symptômes ne répondent que faiblement aux antipsychotiques de première génération, et même si ils semblent se montrer un peu plus sensibles à la clozapine et aux antipsychotiques de seconde génération, leur traitement demeure problématique. Pour ces raisons, les autres alternatives thérapeutiques médicamenteuses doivent aussi être soigneusement prises en compte. Le traitement inclut souvent des thérapeutiques associées, comme les antidépresseurs. Cependant, il s'agit d'un axe encore sous-représenté dans les domaines de la recherche médicamenteuse et du développement des thérapeutiques.

A. Généralités

Les symptômes négatifs rencontrés au cours de la schizophrénie peuvent être divisés en symptômes dits primaires et en symptômes dits secondaires. Les symptômes primaires sont directement liés à la physiopathologie de la schizophrénie, tandis que les symptômes secondaires peuvent être considérés comme associés à d'autres symptômes (comme les symptômes positifs), aux effets des différents traitements (comme les antipsychotiques conventionnels) ou à d'autres causes (comme un retard mental) (104). Les symptômes négatifs peuvent ainsi apparaître secondairement après un épisode dépressif. Dans ce cas particulier, les antidépresseurs peuvent donc, en traitant les symptômes dépressifs, améliorer les symptômes négatifs secondaires qui leur seraient liés. La plupart des études ne différencient pas symptômes négatifs primaires et secondaires, cependant certaines d'entre

elles évaluent à la fois les symptômes négatifs et les symptômes dépressifs, ce qui permet de déterminer si les traitements utilisés possèdent ou non une action spécifique sur la symptomatologie négative.

Parmi les premiers auteurs qui se sont intéressés à l'utilisation des antidépresseurs chez les patients schizophrènes, Donaldson et ses collaborateurs (38) leur reconnaissent une action sur les symptômes dépressifs, mais pas sur les symptômes dits psychotiques (positifs ou négatifs) ni sur le repli social. Au cours de la décennie suivante, Petit (40) a effectué une revue de la littérature internationale, comprenant des études contrôlées portant spécifiquement sur l'utilisation des antidépresseurs chez les patients schizophrènes. Il retrouve certaines données en faveur d'une association entre antidépresseurs et antipsychotiques conventionnels dans le traitement des symptômes négatifs ou déficitaires, mais les tempère cependant en spécifiant la nécessité qu'une telle efficacité soit comparée avec celle des antipsychotiques dits de nouvelle génération.

Ces dernières années, on retrouve plusieurs auteurs ayant publié des revues de la littérature internationale concernant l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs au cours de la schizophrénie. Möller (105) a sélectionné des articles publiés entre 1995 et 2002. Il constate que les ISRS sont les traitements qui ont été les plus étudiés dans ce domaine, selon lui en raison de leur meilleure tolérance et de leur moindre propension aux interactions pharmacocinétiques (en comparaison avec les tricycliques). Leur efficacité sur les symptômes négatifs pourrait être directement liée à leur action sérotoninergique. De façon globale, il conclue que les données concernant l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie sont faibles. Les molécules ayant démontré des effets clairement positifs dans cette indication sont le fluoxétine, la fluvoxamine et la mirtazapine, en association avec les traitements antipsychotiques.

Rummel, Kissling et Leucht (106) ont sélectionné 5 études contrôlées randomisées évaluant l'utilisation adjuvante d'un antidépresseur avec un antipsychotique pour traiter les symptômes négatifs chez les patients schizophrènes. Il s'agit d'études menées sur de courtes durées, entre 5 et 12 semaines. Les traitements antidépresseurs utilisés sont variés (miansérine, amitriptyline, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine). Les auteurs retrouvent des résultats globalement en faveur des antidépresseurs en ce qui concerne l'amélioration des symptômes négatifs, et parmi eux plus spécifiquement l'émoussement affectif, le trouble du raisonnement logique, et l'aboulie. Ils concluent donc que l'association d'antidépresseurs et d'antipsychotiques semble efficace dans le traitement des symptômes négatifs chez les

patients schizophrènes, mais que la quantité et la qualité des données disponibles sont trop limitées pour pouvoir fournir des conclusions solides.

Murphy et ses associés (103), dont la revue porte sur l'ensemble des études évaluant l'efficacité de différents agents pharmacologiques sur les symptômes négatifs primaires, retrouvent également des résultats préliminaires selon eux prometteurs pour les ISRS, les molécules ayant démontré une efficacité en association avec les antipsychotiques conventionnels étant la fluvoxamine et la fluoxétine. La mirtazapine a également démontré son efficacité dans cette indication, en association avec l'halopéridol ou la clozapine. Les auteurs précisent dans leur analyse que les études publiées varient beaucoup sur le plan méthodologique, que ce soit au niveau de la phase de la maladie étudiée, de la durée d'évolution, ou des comorbidités associées (dépression par exemple).

Hanson et ses collaborateurs (107) ont sélectionné les études publiées au cours des années 2008 et 2009 sur la pharmacothérapie des symptômes négatifs. Selon eux, les études apportant des résultats positifs probants se limitent aux agonistes de la N-méthyl-D-aspartate, tandis que les antipsychotiques et les antidépresseurs ne démontrent pas de bénéfice considérable.

Enfin, Leucht et ses collaborateurs ont synthétisé les données de la littérature sur le sujet pour proposer des recommandations thérapeutiques (108). En cas de symptômes négatifs persistants, ils recommandent un traitement par antidépresseurs, et précisent tout de même que certains antipsychotiques de seconde génération se sont montrés supérieurs aux antipsychotiques de première génération dans ce domaine.

Deux méta-analyses ont également été publiées récemment. La première (109), incluant 202 patients, porte sur 7 études contrôlées randomisées évaluant l'utilisation d'antidépresseurs comme adjuvants avec des antipsychotiques chez des patients schizophrènes présentant d'importants symptômes négatifs. A l'exception d'une, les études sélectionnées concernaient des antipsychotiques de première génération. Bien que les résultats pris individuellement mettent souvent en évidence des résultats favorables mais non significatifs, la méta-analyse retrouve quant à elle une supériorité significative sur la réduction des symptômes négatifs. Des différences significatives entre plusieurs sous-groupes de patients sur certains sous-score à la SANS sont également retrouvés, mais ces résultats sont inconstants. Les auteurs concluent donc que l'association entre antidépresseurs et antipsychotiques serait plus efficace pour traiter les symptômes négatifs dans la schizophrénie que les antipsychotiques seuls. La seconde (110) est également une méta-analyse d'études contrôlées randomisées comparant les effets d'antidépresseurs au placebo sur les symptômes négatifs chez des patients

schizophrènes. Au total, 23 études (n=819) ont été sélectionnées, durant chacune de 4 à 12 semaines. Les antidépresseurs concernés étaient les ISRS, la mirtazapine, la reboxétine, la miansérine, la trazodone et la ritansérine, les études concernant d'autres antidépresseurs n'étant pas utilisables. Leur effet bénéfique global sur les symptômes négatifs était modéré ($p < 0.05$). Aucune étude portant sur le citalopram, la miansérine, la reboxétine ou la sertraline n'a pu mettre en évidence une amélioration des symptômes négatifs. Des analyses en sous-groupes ont montré des réponses significatives avec la fluoxétine, la trazodone et la ritansérine. Les auteurs remarquent que la dépression peut également contribuer à la symptomatologie négative, et son amélioration par les traitements antidépresseurs pourrait améliorer de façon indirecte les symptômes négatifs. Le débat sur ce sujet reste à ce jour encore très actif. Cependant, les études sélectionnées dans cette méta-analyse utilisaient des outils d'évaluations standardisés, spécifiques de la symptomatologie négative primaire, et indépendants des autres facteurs, ce qui est en faveur d'un effet direct, indépendant des propriétés antidépressives.

B. Tricycliques et apparentés

Dans une revue de littérature ancienne comprenant 7 articles sur l'utilisation des antidépresseurs tricycliques en association avec des antipsychotiques chez les patients schizophrènes, on ne retrouve pas d'arguments en faveur d'une efficacité des tricycliques sur l'apragmatisme ou les symptômes négatifs de la schizophrénie (44). Deux études seulement (36,111), parmi celles sélectionnées dans cette revue, ont montré une efficacité sur certains symptômes pris isolément (asthénie, émoussement des affects). Cependant, ces symptômes peuvent également se retrouver au cours de la dépression, et l'amélioration constatée cliniquement pourrait donc être liée uniquement à l'activité antidépressive des traitements.

Deux molécules ont été plus spécifiquement étudiées dans cette classe : il s'agit de l'imipramine et de la maprotiline. Cependant, les études concernées sont anciennes et les échantillons sont de faible taille, ce qui limite la portée des résultats obtenus, qui ne sont pas en faveur d'une efficacité des tricycliques dans cette indication.

1. Imipramine (Tofranil®)

Siris et ses collaborateurs ont mené une étude contrôlée en double aveugle sur les effets de l'imipramine comme traitement adjuvant à un antipsychotique conventionnel dans le traitement des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes (73). Ils ont inclus 14 patients ayant présenté des symptômes négatifs non répondeurs à un traitement par benzotropine, mais ayant antérieurement répondu à un traitement adjuvant par imipramine. Les six patients recevant le placebo ont tous rechuté pour ce qui concerne leur symptomatologie négative, tandis que c'était le cas pour seulement 2 des 8 patients poursuivant l'imipramine ($p=0.009$). Ces résultats sont en faveur du maintien d'un traitement adjuvant par imipramine, en association avec un traitement approprié par antipsychotiques, chez les patients présentant une symptomatologie négative et ayant initialement répondu à un traitement adjuvant par imipramine.

2. Maprotiline (Ludiomil®)

Dans une vieille étude (111), Waehrens et Gerlach ont inclus 17 patients schizophrènes présentant une symptomatologie négative (apragmatisme, repli sur soi) et traités au long cours par antipsychotiques, qui ont reçu un traitement adjuvant par maprotiline (en moyenne 138mg/jour). On ne retrouve pas de différence significative entre la maprotiline et le placebo, aussi bien sur les symptômes positifs que négatifs ou au niveau du comportement. Une seconde étude (112), plus récente, en double aveugle, compare les effets de la maprotiline à ceux de la fluvoxamine, prescrites en association avec le traitement de fond antipsychotique pendant 6 semaines, chez 25 patients présentant une schizophrénie chronique dans laquelle prédominaient les symptômes négatifs. On retrouve une amélioration significative des symptômes négatifs chez les patients recevant de la fluvoxamine, mais pas chez ceux recevant de la maprotiline.

C. Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'utilisation des IMAO chez les patients schizophrènes présentant une symptomatologie négative au premier plan n'a fait l'objet que de quelques études. Leur

efficacité, quoique discutée, pourrait être liée à leur profil pharmacologique, par exemple à leurs interactions avec les récepteurs des systèmes dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique (113).

L'efficacité d'un traitement adjuvant par moclobémide, en association avec un traitement antipsychotique, a été étudiée chez 11 patients schizophrènes présentant une symptomatologie négative prédominante (53). Pendant 8 semaines, ces patients ont reçu 450mg/jour de moclobémide, leur traitement de fond antipsychotique demeurant inchangé. On retrouve une amélioration significative des scores de symptomatologie négative à la PANSS, à la SANS, ainsi que du score total à la PANSS, du score de psychopathologie générale à la PANSS, et du score total à l'HDRS. L'association d'un traitement adjuvant par moclobémide semble donc améliorer les symptômes négatifs, mais également les symptômes dépressifs et généraux dans la schizophrénie.

La sélégiline, un inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAO-B), a fait quant à elle l'objet de deux études. Bodkin et ses collaborateurs (52) ont traité de façon ouverte 21 patients schizophrènes présentant d'importants symptômes négatifs avec des faibles doses de sélégiline, en association avec leur traitement de fond antipsychotique. Au cours des 6 semaines de traitement par sélégiline, une diminution de 34.7% des symptômes négatifs a été mise en évidence sur la SANS ($p < 0.05$). Plus récemment, une autre étude (114) sur 12 semaines, contrôlée, en double aveugle, a inclus 67 patients schizophrènes ambulatoires qui présentaient des symptômes négatifs sévères (score total à la SANS supérieur ou égal à 12 à l'inclusion), et qui ne remplissaient pas les critères d'une dépression majeure associée. Ils recevaient un placebo en simple aveugle pendant 2 semaines, puis étaient répartis par randomisation entre un groupe traité par sélégiline ($n=33$) et un groupe recevant un placebo ($n=34$). Les résultats mettent en évidence une amélioration du score à la SANS chez les patients recevant de la sélégiline ($p < 0.05$). On retrouve également une amélioration sur les scores finaux à la BPRS et la CGI ($p < 0.02$ et $p < 0.001$, respectivement).

D. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les ISRS représentent la classe d'antidépresseurs la plus étudiée comme adjuvants dans le traitement des symptômes négatifs au cours de la schizophrénie. Plusieurs revues de littérature ont en effet été publiées ces dernières années sur ce sujet.

Dans une revue d'études contrôlées, Lund, Perry et Miller (115) retrouvent des résultats positifs avec l'utilisation de la fluoxétine ou de la fluvoxamine ; or, ces molécules sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de nombreux antipsychotiques. Au contraire, les résultats d'études contrôlées utilisant la sertraline et le citalopram, molécules ayant une propension plus faible à provoquer des interactions, se sont avérés négatifs. Ils émettent donc des réserves quant à ces résultats positifs, qui pourraient selon eux être liés en grande partie à l'augmentation des concentrations plasmatiques en antipsychotiques. Silver (116) a également publié une revue de littérature où il retrouve des résultats positifs pour la fluoxétine et la fluvoxamine sur les symptômes négatifs primaires chez les patients schizophrènes chroniques traités par neuroleptiques conventionnels. Le début de l'amélioration doit selon lui pouvoir être détecté dans les deux semaines suivant le début du traitement. Il souligne également les possibilités d'interactions pharmacocinétiques, et met en avant la nécessité d'un suivi biologique rapproché, notamment en cas d'association avec la clozapine, même si les associations thérapeutiques dans les différentes études semblent globalement bien tolérées (117).

Sepehry et ses collaborateurs ont effectué une méta-analyse (104) en sélectionnant des données issues d'études cliniques contrôlées randomisées, en double aveugle, sur l'utilisation adjuvante des ISRS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Au total, 11 études ont répondu à ces critères d'inclusions, durant de 4 semaines à 4 mois, totalisant 393 patients, qui recevaient des traitements variés : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram et paroxétine, en association avec des antipsychotiques conventionnels ou atypiques. Ces études ont fourni des résultats contradictoires. De plus, le nombre de patients inclus était souvent limité, compris entre 20 et 75, ce qui ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante (conventionnellement de 0.80, c'est-à-dire 80% de chances de mettre en évidence une différence qui ne serait pas due au hasard) (118), pour laquelle 131 participants dans chaque groupe serait nécessaire, chiffre ici atteint par le biais de la méta-analyse. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative entre les différents groupes de traitement à la fin des études en ce qui concerne la symptomatologie négative ($p=0.191$), ce qui suggère une absence d'efficacité des ISRS en tant que traitements adjuvants dans la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie. Cependant, lorsque des analyses en sous-groupes sont menées en séparant les patients selon la sévérité de la pathologie présentée (chronique / non chronique), on met en évidence des résultats positifs sur les symptômes négatifs dans le groupe de patients « chroniques » ($p=0.014$).

Au total, il persiste actuellement une insuffisance des preuves concernant l'efficacité des ISRS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie.

1. Fluoxétine (Prozac®)

La fluoxétine est l'un des traitements ayant le plus fait l'objet d'études dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Les résultats sont mitigés.

Les études suivantes retrouvent des résultats en faveur d'une efficacité de la fluoxétine dans cette indication. Deux études non contrôlées, anciennes (119,120), incluant au total 17 patients schizophrènes recevant un traitement par fluoxétine (20mg/jour) en association avec le traitement de fond antipsychotique, ont montré une amélioration significative des symptômes négatifs. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle sur 12 semaines (55) a été menée chez 34 patients schizophrènes chroniques hospitalisés, traités au long cours par antipsychotiques. La dépression majeure (score > 20 sur l'HDRS) représentait un critère d'exclusion. Dans le groupe fluoxétine (20mg/jour, n=14), les symptômes négatifs ont été significativement améliorés, avec une diminution moyenne du score total à la SANS de 34% (p<0.001), mais pas dans le groupe placebo. Le traitement par fluoxétine a également induit une baisse faible, mais statistiquement significative (p<0.05), des symptômes dépressifs, mesurés par le score à l'HDRS. Dans une autre étude contrôlée randomisée en double aveugle (121), des patients schizophrènes, ne remplissant pas les critères d'une dépression majeure, ont reçu pendant deux semaines un placebo, puis pendant 6 semaines, après randomisation, de la fluoxétine 20mg/jour (n=20) ou un placebo (n=21), en association avec un traitement de fond antipsychotique stabilisé. Les scores sur la sous-échelle des symptômes négatifs de la BPRS étaient significativement plus bas à la sixième semaine, en comparaison avec les scores à l'admission, chez les patients recevant de la fluoxétine (-23%) en comparaison avec les patients recevant le placebo (-12%). Les modifications observées au niveau des symptômes négatifs à la sixième semaine n'étaient pas corrélées avec les concentrations sériques en fluoxétine ou norfluoxétine, mais l'étaient de façon inverse avec la S-norfluoxétine, un stéréoisomère actif de la fluoxétine. Les concentrations sériques en antipsychotiques étaient significativement augmentées chez les patients traités par fluoxétine (augmentation moyenne des concentrations sériques de fluphénazine de 65%, et de celles d'halopéridol de 20%).

D'autres études, au contraire, ne démontrent pas de bénéfice à l'utilisation de la fluoxétine dans cette indication. Buchanan et ses collaborateurs (56) ont étudié l'efficacité d'un traitement adjuvant par fluoxétine chez 33 patients schizophrènes ambulatoires qui, malgré un traitement adapté par clozapine, présentaient des symptômes négatifs persistants. Après 8 semaines, on ne retrouve pas de différence significative entre la fluoxétine et le placebo au niveau de la symptomatologie négative. Dans une étude contrôlée en double aveugle (57), 32 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés ont reçu un traitement adjuvant par fluoxétine (20mg/jour) ou un placebo pendant 8 semaines. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur aucun des résultats obtenus (sous-scores des symptômes négatifs à la BPRS, score total à la SANS).

2. Fluvoxamine (Floxyfral®)

La fluvoxamine est l'ISRS qui a été le plus étudié dans le traitement des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes, notamment par Silver et ses différents collaborateurs. Les résultats obtenus se montrent globalement en faveur de son efficacité.

Silver et Nassar (54) ont été les premiers à démontrer un effet de la fluvoxamine sur les symptômes négatifs au cours d'une étude sur 6 semaines, incluant 30 patients hospitalisés pour une schizophrénie chronique et présentant des symptômes négatifs persistants. Ces patients ont reçu un traitement adjuvant par fluvoxamine, en association avec leur traitement de fond antipsychotique et ont montré une amélioration cliniquement significative de leur symptomatologie négative. Une seconde étude de Silver et de ses collaborateurs (122) a porté sur 11 patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs résistants aux antipsychotiques conventionnels et à la clozapine. La fluvoxamine (25 à 100mg/jour) était prescrite en association avec à la clozapine pour une durée totale de 6 semaines. Sur l'ensemble des patients inclus, on retrouve une amélioration significative sur les dimensions affectives, anhédonie et avolition de la SANS. On ne retrouve cependant pas de différence significative sur les autres dimensions. Parmi les 8 patients ayant terminé l'étude, on retrouve une amélioration significative du score total à la BPRS et du sous-score de symptômes négatifs, ainsi que sur les dimensions affectives et anhédonie de la SANS.

Dans une étude sur 6 semaines (112), en double aveugle, visant à comparer l'efficacité de la fluvoxamine et de la maprotiline, Silver et Shmugliakov ont inclus 25 patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs au premier plan, et ont mis en évidence une amélioration

significative des symptômes négatifs dans le groupe traité par fluvoxamine, mais pas dans le groupe traité par maprotiline.

L'efficacité de la fluvoxamine associée à un traitement antipsychotique a ensuite été étudiée sur une cohorte plus importante de 53 patients présentant des symptômes négatifs persistants (123). Ils ont été randomisés en deux groupes thérapeutiques, l'un recevant un traitement adjuvant par fluvoxamine (50-100mg/jour), et l'autre un placebo, en double aveugle. Les patients recevant de la fluvoxamine ont là encore montré une amélioration significative de leurs symptômes négatifs, mesurés à l'aide de la SANS.

Dans le but de conforter les résultats obtenus dans les études précédemment citées, Silver a publié une revue de littérature (124). Les résultats sont selon ses conclusions en faveur d'une efficacité de la fluvoxamine sur les symptômes négatifs primaires chez les patients schizophrènes chroniques traités par antipsychotiques conventionnels, et ils suggèrent qu'elle peut également se montrer bénéfique chez les patients traités par clozapine. L'auteur relève cependant certaines problématiques méthodologiques, comme l'absence de différenciation entre symptômes négatifs primaires et secondaires dans la plupart des études retrouvées. Enfin, il constate que les posologies de fluvoxamine efficaces dans ce contexte sont inférieures à celles habituellement utilisées dans la dépression. Elles sont toutefois susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses importantes, d'où la nécessité selon ses recommandations d'un suivi rapproché des concentrations sériques en antipsychotiques.

Enfin, Silver et ses collaborateurs (125) ont publié, quelques années plus tard, une analyse de données issues d'études précédemment publiées comparant la fluvoxamine au placebo. Les auteurs y ont examiné l'évolution des symptômes négatifs en réponse à un traitement adjuvant par fluvoxamine, en analysant différents symptômes de façon indépendante et contrôlée pour les possibles variables confondantes. Ils ont ainsi mis en évidence que 11 parmi les 16 items de la SANS testés, comprenant des symptômes négatifs clés comme l'appauvrissement des affects et l'alogie, se sont améliorés. L'amélioration n'était liée ni à l'importance de la symptomatologie initiale dépressive, extrapyramidale, ou positive, ni aux changements constatés pour ces symptômes au cours de l'étude. L'amélioration constatée a eu lieu pour 5 de ces items au cours des 2 semaines ayant suivi la mise en place du traitement, et pour 4 autres au cours des 3 semaines ayant suivi la mise en place du traitement. Les items montrant les réponses les plus rapides concernaient des symptômes négatifs principaux comme la baisse du discours spontané (126).

Récemment, d'autres auteurs ont également étudié les effets de la fluvoxamine chez les patients schizophrènes. Chertkow et ses collaborateurs (127) ont réalisé une étude ouverte sur 6 patients, traités par antipsychotiques, observés avant l'ajout de fluvoxamine (100mg/jour), puis 3 et 6 semaines après. Les évaluations cliniques ont montré une amélioration des symptômes négatifs après l'association du traitement antidépresseur, avec une diminution significative du score total à la SANS ($p<0.001$) et des sous-scores portant sur l'émoussement des affects ($p<0.01$) et le trouble du raisonnement logique ($p<0.01$), ainsi qu'une tendance à l'amélioration observée sur les sous-scores relatifs aux items anhédonie ($p=0.30$) et aboulie ($p=0.75$). Enfin, on retrouve une étude (128) menée sur 50 patients schizophrènes comparant deux associations thérapeutiques : olanzapine+paroxétine et olanzapine+fluvoxamine. Les patients de chaque groupe recevaient l'association des deux traitements pendant 1 an. Les résultats cliniques se sont avérés satisfaisants pour l'ensemble des patients en termes d'efficacité, de sécurité d'utilisation et de tolérance pour l'association antipsychotique/ISRS. On retrouve une diminution significative de la symptomatologie négative dans les deux groupes, avec cependant une efficacité considérée comme supérieure pour la fluvoxamine.

3. Sertraline (Zoloft®)

On retrouve des résultats mitigés dans la littérature concernant l'efficacité de la sertraline. En effet, deux études ne mettent pas en évidence de modification de la symptomatologie négative lors de la prescription d'un traitement adjuvant par sertraline. Dans la première (129), Lee et ses collaborateurs ont évalué les modifications cliniques et les interactions pharmacocinétiques lors de l'ajout de sertraline chez des patients schizophrènes hospitalisés traités par halopéridol. Les 36 patients inclus ont été randomisés entre deux groupes de traitement, l'un recevant des capsules de sertraline (50mg/jour ; $n=18$), l'autre des capsules identiques contenant un placebo ($n=18$), pendant 8 semaines. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes sur les scores évaluant la symptomatologie négative à la fin de l'étude. Une autre étude (59), contrôlée, en double aveugle, visant à déterminer l'efficacité de la sertraline chez les patients présentant une schizophrénie chronique stabilisée, a inclus 26 patients. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la symptomatologie négative à la fin des 8 semaines de l'étude.

Au contraire, deux autres articles présentent des résultats en faveur de la prescription de sertraline dans le traitement des symptômes négatifs. Une étude ouverte (130) a été menée par Thakore, Berti et Dinan sur 20 patients présentant une schizophrénie chronique, stabilisés par des injections retard de traitement antipsychotique. Pendant 12 semaines, ils ont reçu un traitement adjuvant par sertraline. Des évaluations cliniques ont mis en évidence une diminution significative des scores de symptomatologie négative chez les patients recevant de la sertraline. Enfin, on retrouve un article relatant le cas clinique d'un patient de 16 ans (131), présentant une schizophrénie simple avec prédominance de symptômes négatifs, sans dissociation ni éléments hallucinatoires. Après l'échec de plusieurs traitements ambulatoires (paroxétine, venlafaxine, olanzapine), un traitement par clozapine a été introduit, ce qui a permis une amélioration significative sur le plan clinique, avec notamment un émoussement des affects moins marqué et une amélioration de la motivation. Après 4 mois, un traitement adjuvant par sertraline a été introduit en réponse à des plaintes d'ordre essentiellement somatiques émanant du patient. Ce traitement a permis non seulement une diminution des plaintes somatiques, mais également une amélioration de la symptomatologie négative, confirmée par une amélioration du sous-score de symptomatologie négative à la PANSS.

4. Citalopram (Séropram®) et Escitalopram (Séroplex®)

L'efficacité du citalopram en tant que traitement adjuvant dans le traitement des symptômes négatifs n'a pas été démontrée dans la première étude (60), incluant 90 patients schizophrènes, recevant soit un traitement adjuvant par citalopram (20-40mg/jour) soit un placebo. Les résultats obtenus ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur les sous-scores des symptômes négatifs de la PANSS. En revanche, une autre étude, plus récente (9), retrouve des résultats favorables. Cette étude, menée entre 2001 et 2007, incluait 198 patients schizophrènes, pour lesquels un diagnostic de dépression majeure dans les deux mois précédant l'étude représentait un critère d'exclusion. Les patients ont été répartis par randomisation entre un groupe recevant un traitement adjuvant par citalopram (10 à 40mg/jour) et un groupe recevant un placebo, pendant 12 semaines. Les résultats, analysés en ITT, montrent une amélioration significative de la symptomatologie négative dans le groupe traité par citalopram ($p=0.049$).

La dernière étude (132) concerne l'escitalopram. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluant 40 patients souffrant de schizophrénie chronique (avec un score

total à la PANSS > 50 à l'inclusion), dont le traitement par antipsychotique (conventionnel ou atypique) était stabilisé. Ils ont été randomisés entre un groupe recevant un traitement adjuvant par escitalopram (20mg/jour) ou un placebo, pour une durée totale de 10 semaines. Les patients présentant une symptomatologie dépressive étaient exclus. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur la diminution des scores à la sous-échelle de symptomatologie négative de la PANSS (5% pour l'escitalopram et 10% pour le placebo, NS).

5. Paroxétine (Deroxat®)

Deux études, récentes, ont évalué l'efficacité de la paroxétine chez les patients schizophrènes. Jockers-Scherübl et ses collaborateurs (133) rapportent avoir obtenu des résultats positifs dans une étude pilote sur l'utilisation adjuvante de la paroxétine dans le traitement des symptômes négatifs. Ils ont donc ensuite mené une étude contrôlée, en double aveugle, sur 12 semaines, en incluant 29 patients présentant une schizophrénie chronique et un score d'au moins 20 à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS. Ils ont été répartis par randomisation entre un traitement adjuvant par paroxétine (30mg/jour) et un placebo. Le score moyen à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS a diminué dans les deux groupes, mais de façon significativement plus importante chez les patients recevant de la paroxétine. Le score moyen sur l'HDRS est resté quasiment constant, ce qui exclut une amélioration des symptômes négatifs secondaire à une amélioration thymique. L'étude de Rusconi (128) a déjà été citée précédemment, puisqu'elle comparait l'efficacité de la paroxétine à celle de la fluvoxamine en tant que traitements adjuvants en association avec l'olanzapine. Les 50 patients schizophrènes inclus recevaient l'une des deux associations thérapeutiques pour une durée de un an. Les résultats mettent en évidence une diminution significative des scores à la SANS et à la sous-échelle de symptomatologie négative de la PANSS dans les deux groupes, avec toutefois une supériorité de la fluvoxamine sur la paroxétine.

E. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Une seule étude concerne la duloxétine (Cymbalta®) (65). Il s'agit d'une étude clinique ouverte, prospective, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par duloxétine prescrit pendant 6 semaines chez 25 patients présentant une pathologie schizophrénique. Les résultats ont montré une amélioration globalement significative de la symptomatologie négative, mesurée par la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS.

On ne retrouve aucune étude concernant la venlafaxine ou le milnacipran dans cette indication.

F. Autres antidépresseurs

1. Mirtazapine (Norset®)

Au cours des dix dernières années, on retrouve de nombreuses études ayant cherché à mettre en évidence l'efficacité de la mirtazapine dans le traitement des symptômes négatifs. Les résultats sont majoritairement positifs.

Deux études ne retrouvent pas de modification significative des symptômes négatifs lors de la prise d'un traitement par mirtazapine. La première (68) est une étude ouverte sur 8 semaines, au cours de laquelle 15 patients remplissant les critères d'une schizophrénie chronique ont reçu un traitement par mirtazapine (30mg/jour) en association avec leur traitement de fond stabilisé par clozapine. Les scores obtenus à la SANS ne montraient pas de différence significative entre l'inclusion et la huitième semaine. La seconde (134) est une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, sur 6 semaines, menée sur 40 patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques, randomisés entre un groupe recevant un traitement adjuvant par mirtazapine (30mg/jour, n=20) et un groupe placebo (n=20). Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur les scores obtenus à la sous-échelle d'évaluation de la symptomatologie négative de la PANSS, quelque soit le stade au cours des 6 semaines de l'étude.

Cependant, l'ensemble des autres études démontrent une efficacité de la mirtazapine dans le traitement des symptômes négatifs. Parmi elles, deux concernent une association avec des antipsychotiques conventionnels. Dans la première (69), contrôlée, randomisée, la mirtazapine a été utilisée comme traitement adjuvant à l'halopéridol (5mg/jour) pendant 6 semaines dans le traitement de 30 patients schizophrènes. Les résultats montrent une amélioration significative, avec une baisse de 42% des scores obtenus à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS dans le groupe mirtazapine ($p=0.001$). On ne retrouve pas de différence entre les deux groupes sur les scores à l'échelle de dépression de Hamilton à la fin de l'étude, ce qui suggère que l'amélioration de la symptomatologie négative n'était pas un artéfact de l'amélioration de symptômes dépressifs. Joffe et ses collaborateurs (135) ont quant à eux étudié l'efficacité d'un traitement adjuvant par mirtazapine chez des patients schizophrènes ayant une durée d'évolution relativement longue de la maladie, et présentant une réponse clinique insuffisante à différents antipsychotiques de première génération. Ils ont reçu après randomisation, en double aveugle, un traitement adjuvant par mirtazapine ($n=20$) ou un placebo ($n=19$), pour une durée de 6 semaines. On retrouve une diminution des scores obtenus à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS de 12% avec la mirtazapine contre 3% avec le placebo ($p<0.001$).

Les autres études ont étudié l'association de la mirtazapine avec des antipsychotiques atypiques. Zoccali et ses collaborateurs ont publié deux études sur ce sujet. Dans la première (136), ils ont associé pendant 6 semaines un traitement adjuvant par mirtazapine (30mg/jour) au traitement antipsychotique habituel chez 24 patients schizophrènes stabilisés par clozapine (200-650mg/jour, $n=9$), rispéridone (3-8mg/jour, $n=8$) et olanzapine (10-20mg/jour, $n=7$). Sur l'ensemble de l'échantillon, on observe une faible amélioration du score à la SANS ($p<0.01$). Dans la seconde (137), ils ont associé la mirtazapine (30mg/jour) à la clozapine chez 24 patients schizophrènes, au cours d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 8 semaines. Les résultats mettent en évidence une diminution significative du score total à la SANS dans le groupe mirtazapine ($p<0.01$), avec plus précisément une amélioration significative aux sous-échelles de la SANS pour les items absence de volonté/apathie et anhédonie/repli social.

Enfin, les deux études suivantes concernent l'association de la mirtazapine avec la rispéridone. La première (138), contrôlée, randomisée, en double aveugle, a été menée chez 40 patients hospitalisés présentant une schizophrénie chronique avec prééminence des

symptômes négatifs. Les patients inclus, tous traités par rispéridone (6mg/jour), ont été répartis par randomisation en deux groupes, les premiers recevant de la mirtazapine (30mg/j, n=20), les autres un placebo (n=20). Les patients du groupe traité par mirtazapine présentaient une amélioration significativement plus importante du score de symptomatologie négative ($p<0.001$) au terme des 8 semaines de l'étude. Une autre étude (139) contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluait quant à elle 21 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés, poursuivant un traitement par rispéridone. Ils ont reçu après randomisation soit un traitement adjuvant par mirtazapine (15 à 30mg/jour, n=11), soit un placebo (n=9), pour une durée totale de 8 semaines. Les patients du groupe mirtazapine ont montré une amélioration significative de leurs symptômes négatifs, mise en évidence par les scores obtenus à la SANS ($p<0.01$) et à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS ($p<0.01$).

2. Bupropion (Zyban®)

On retrouve un certain nombre d'études concernant le bupropion, un antidépresseur inhibiteur mixte de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, principalement utilisé dans le sevrage tabagique, mais dont l'efficacité sur les symptômes négatifs a également fait l'objet de recherches.

Dans une étude (93) randomisée comparant l'utilisation du bupropion LP (300mg/jour) avec un placebo chez 32 patients remplissant les critères du DSM-IV pour une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif, les patients recevant le bupropion ont montré une diminution significativement plus importante des symptômes négatifs (-15%) à la fin de l'étude que ceux du groupe placebo ($p<0.05$). Dans une autre étude (94) contrôlée, randomisée, 53 patients schizophrènes ambulatoires ont été répartis entre un groupe recevant du bupropion LP (300mg/jour, n=25) et un groupe recevant un placebo (n=28), pour une durée totale de 12 semaines. Les résultats mettent en évidence une tendance à l'amélioration des symptômes négatifs plus importantes chez les patients recevant du bupropion, en comparaison avec ceux du groupe placebo, mais non significative.

Englisch et ses collaborateurs (72) ont étudié, dans une étude pilote, les effets antidépresseurs d'un traitement par bupropion chez 5 patients schizophrènes, en association avec leur traitement antipsychotique habituel stabilisé, pour une durée de 6 semaines. Les scores obtenus à la SANS et à la sous-échelle de symptomatologie négative de la PANSS montrent une diminution significative des symptômes négatifs chez les patients recevant du bupropion.

Enfin, Tsoi, Porwal et Webster (95) ont réalisé une méta-analyse sur les résultats issus d'études randomisées évaluant les effets du bupropion, en comparaison avec un placebo ou un autre traitement, chez des patients schizophrènes. Au total, 7 études ont été sélectionnées. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence significative entre le placebo et le bupropion au niveau de la symptomatologie négative ($p=0.49$).

3. Autres

La trazodone est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et un antagoniste du récepteur 5-HT₂. Son efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie a fait l'objet de quelques études il y a plusieurs années. Decina et ses collaborateurs (140) l'ont étudiée de façon spécifique comme traitement adjuvant chez 47 patients présentant une schizophrénie chronique stabilisée, sans symptômes psychotiques florissants, sans symptômes de la lignée dépressive. Les patients inclus ont été randomisés entre un groupe recevant un traitement par trazodone ($n=26$), et un groupe placebo ($n=21$), pour une durée de 6 semaines. Les résultats montrent une diminution significative de la symptomatologie négative sur 2 des 3 items mesurés (les items de retrait de la BPRS, et les sous-échelles d'émoussement affectif et du trouble du raisonnement logique de la SANS). Cependant, l'intensité de l'effet thérapeutique restait modérée, les scores des symptômes négatifs diminuant en moyenne de seulement 10 à 15%. Hayashi et ses collaborateurs (141) ont quant à eux comparé l'efficacité de la trazodone (50 à 200mg/jour, $n=12$) à celle de la miansérine (20 à 60mg/jour, $n=13$) au cours d'une étude contrôlée en double aveugle incluant 38 patients présentant une schizophrénie chronique. On retrouve une baisse significative des scores aux items émoussement des affects et troubles du cours de la pensée de la SANS dans les deux groupes de traitement. De plus, dans le groupe miansérine, le score total à la SANS a diminué de façon significative à la fin des 5 semaines de l'étude.

La réboxétine, antidépresseur inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, a également fait l'objet de plusieurs études, plus récentes. Dans une étude randomisée, contrôlée (142), 30 patients schizophrènes ont reçu pendant 6 semaines soit un traitement par réboxétine, soit un placebo, en association avec leur traitement de fond par halopéridol (5mg/jour). Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence entre les deux groupes à la fin de l'étude sur la diminution des symptômes négatifs. Raedler et ses collaborateurs (71) ont mené une étude

clinique ouverte sur une cohorte de 16 patients schizophrènes hospitalisés présentant au premier plan des symptômes négatifs ou dépressifs, pour lesquels il existait donc potentiellement une indication clinique pour un traitement antidépresseur. Ils ont tous reçu 4 à 8 mg/j de réboxétine, en association avec leur traitement antipsychotique habituel, jusqu'à la sortie ou jusqu'à ce qu'un changement thérapeutique devienne nécessaire pour des raisons cliniques (26.2 +/- 16.0 jours). Chez les 12 sujets ayant complété l'ensemble des échelles d'évaluation réalisées avant et après la mise en place du traitement (PANSS, CGI, HDRS, CDSS), on retrouve une amélioration significative des symptômes négatifs.

II. Symptomatologie positive

De nombreux auteurs se sont interrogés sur le risque d'une réactivation de la symptomatologie délirante chez les patients schizophrènes traités par antidépresseurs. Ces craintes ont pu être réfutées par la plupart des études, dont les résultats seront détaillés ultérieurement.

De surcroît, quelques études ont même recherché une action spécifique de certains antidépresseurs sur l'atténuation des symptômes positifs de la schizophrénie. La première (130), ouverte, portait sur un ensemble de 20 patients, présentant une schizophrénie chronique. Pendant 12 semaines, ils ont reçu de la sertraline en association avec leur traitement antipsychotique habituel. On retrouve à la fin de l'étude une amélioration globale des patients, avec une diminution significative des scores de symptomatologie positive et négative. Les auteurs émettent l'hypothèse que la sertraline pourrait agir en diminuant de façon indirecte l'activité dopaminergique. Dans la seconde étude (143), Shiloh et ses collaborateurs ont étudié les effets d'un traitement par miansérine en association avec un antipsychotique conventionnel, partant de l'hypothèse que l'association de ces derniers, antagonistes D₂, avec la miansérine, antagoniste 5-HT₂, pouvait exercer une efficacité supérieure, rejoignant ainsi le ratio relativement élevé de blocage des récepteurs 5-HT₂ sur les récepteurs D₂ des antipsychotiques atypiques. Dix-huit patients hospitalisés, dont la schizophrénie était résistante au traitement, et ayant récemment présenté une exacerbation psychotique aigüe, ont reçu, au cours d'un protocole en double aveugle, un traitement par miansérine (30mg/jour, n=9) ou un placebo (n=9), en association avec un neuroleptique conventionnel [halopéridol (n=9) ou perphénazine (n=9)]. Les patients dont le traitement associait un neuroleptique conventionnel et de la miansérine ont montré une amélioration plus

importante des scores à la SAPS que les patients recevant un antipsychotique seul (35.3% contre 13.0%, $p=0.07$).

Les deux études suivantes, plus récentes, concernent la mirtazapine, un antidépresseur possédant des affinités pour un large spectre de récepteurs. Elles ont pour objectif commun de démontrer son action de potentialisation de l'effet antipsychotique, lorsque la mirtazapine est utilisée en association avec des antipsychotiques dits de première génération. Joffe et ses collaborateurs (135) ont étudié l'efficacité d'un traitement adjuvant par mirtazapine sur les symptômes schizophréniques. Au cours de cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, 39 patients schizophrènes, présentant une réponse clinique insuffisante à différents antipsychotiques de première génération, ont reçu un traitement adjuvant par mirtazapine ($n=20$) ou placebo ($n=19$) pendant 6 semaines. La mirtazapine s'est montrée supérieure au placebo sur presque toutes les mesures cliniques réalisées. En particulier, les scores de la sous-échelle des symptômes positifs de la PANSS ont diminué de 17.2% avec la mirtazapine contre 1.6% avec le placebo ($p<0.001$). Il s'agit ici de la première étude contrôlée randomisée rapportant un possible effet antipsychotique additionnel d'un traitement adjuvant par antidépresseur. Cependant, la faible durée de cette étude (6 semaines) constituait une limitation importante dans la portée des résultats obtenus.

Les investigateurs ont donc menée une étude ouverte additionnelle (144), dont le but était d'explorer l'intérêt de ce traitement prescrit sur une durée plus longue. Les patients ayant terminé la première étude ($n=39$) ont reçu un traitement par mirtazapine pour 6 semaines supplémentaires. Les deux groupes étaient statistiquement comparables en termes de variables démographiques et de traitement antipsychotique (en équivalents-chlorpromazine). Au cours de la phase ouverte, les auteurs ont mis en évidence une amélioration significative sur l'ensemble des paramètres évalués, avec une confirmation de l'effet antipsychotique additionnel. Les patients ayant reçu de la mirtazapine pendant les deux phases successives montraient une amélioration plus importante de leur symptomatologie positive (29.6% contre 21.2%, $p=0.027$) en comparaison avec ceux n'en ayant reçu que pendant la phase additionnelle ouverte. Ces résultats confirment les précédents sur l'effet antipsychotique additionnel de la mirtazapine chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques de première génération. Un traitement d'une durée plus longue semble procurer des bénéfices additionnels. Si ces résultats étaient confirmés par des études plus larges, le traitement adjuvant par mirtazapine pourrait devenir une option cohérente pour les patients schizophrènes difficiles à traiter.

III.Psychopathologie générale

Les études cliniques ayant évalué les effets des traitements antidépresseurs chez les patients schizophrènes ont pour la plupart utilisé des échelles d'évaluation globales, permettant de mettre en évidence des résultats en faveur d'une efficacité de ces traitements sur la psychopathologie générale.

Avec la Clinical Global Impressions Scale (CGI), le médecin évalue à l'aide d'une échelle en sept points l'amélioration de l'état clinique global du patient consécutive à la mise en place d'un traitement. Certaines études ont pu mettre en évidence une amélioration du score à la CGI chez des patients schizophrènes après la prise d'un traitement antidépresseur. Dans une étude ouverte (52), 21 patients présentant une schizophrénie chronique ou un trouble schizoaffectif ont reçu des faibles doses de sélégiline en association avec leur traitement antipsychotique habituel, pendant une durée de 6 semaines. Les résultats montrent une amélioration clinique globale, avec une augmentation significative du score moyen à la CGI (d'environ 17.6%). Une autre étude (62) portait sur l'utilisation adjuvante du citalopram (20-40mg/jour) chez 19 patients schizophrènes pendant 10 semaines. Après randomisation, 9 patients ont reçu un traitement adjuvant par citalopram (20 à 40mg/jour), les 10 autres patients ont poursuivi leur traitement habituel. Les résultats mettent en évidence une amélioration significativement plus importante des scores à la CGI chez les patients du groupe citalopram en comparaison avec le groupe contrôle ($p < 0.005$). Mazeh et ses collaborateurs (67) ont mené une étude ouverte dans le but d'évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant par venlafaxine chez des patients schizophrènes souffrant d'un épisode dépressif co-occurent. Ceux qui ne présentaient pas d'amélioration clinique spontanée de leur symptomatologie dépressive après 4 semaines étaient inclus dans une étude sur 6 semaines ($n=19$) où ils recevaient un traitement adjuvant par venlafaxine (75 à 225mg/jour). A la fin de l'étude, 14 des 19 patients (74%) ont montré une amélioration significative des scores mesurés par la CGI.

Enfin, dans une revue de littérature (106), Rummel, Kissling et Leucht ont inclus des études contrôlées randomisées comparant l'utilisation combinée d'un antipsychotique et d'un antidépresseur versus antipsychotique seul chez des patients schizophrènes. Cinq études ont été sélectionnées ($n=190$), mais une seule (55) utilisait la CGI pour évaluer la sévérité globale. Ses résultats montrent que les patients dont le traitement associe un antidépresseur et un antipsychotique obtiennent des scores de sévérité à la CGI significativement plus bas en fin

d'étude. Il s'agit là d'une étude menée sur de petits échantillons, dont les résultats nécessitent d'être confirmés par des études plus larges.

D'autres études ont montré une amélioration du score global à la PANSS chez les patients traités par antidépresseurs. Silver et ses collaborateurs (53) ont montré une amélioration significative du score total à la PANSS, ainsi que du sous-score évaluant l'état général, chez 11 patients schizophrènes chroniques ayant reçu un traitement adjuvant par moclobémide (450mg/jour) pendant 8 semaines. Plus récemment, Englisch et ses collaborateurs (65) ont mené une étude ouverte sur 20 patients présentant un trouble psychotique et souffrant d'épisode dépressif majeur de sévérité modéré, traités par duloxétine pendant 6 semaines. Les résultats montrent une amélioration significative de leur psychopathologie générale, évaluée par le score total obtenu à la PANSS. On retrouve enfin une étude (138) menée chez 40 patients schizophrènes hospitalisés, dans une phase active de leur pathologie. Ils ont reçu après randomisation soit un traitement associant de la mirtazapine (30mg/j) et de la rispéridone (6mg/j, n=20), soit un traitement par rispéridone (6mg/j) associée à un placebo (n=20). A la fin des 8 semaines de l'étude, les patients du groupe traité par mirtazapine présentaient une amélioration significativement plus importante du score total à la PANSS (68.18% des patients du groupe mirtazapine ont montré une diminution d'au moins 50% de leur score total à la PANSS, contre 31.81% des patients du groupe placebo, p=0.03).

Berk, Ichim et Brook ont obtenu des résultats positifs pour les patients traités par antidépresseurs à la fois avec la CGI et avec la PANSS (69). Dans cette étude de 6 semaines, contrôlée, randomisée, les effets de la mirtazapine utilisée comme traitement adjuvant à l'halopéridol (5mg/jour) ont été évalués chez 30 patients schizophrènes. Les résultats montrent une supériorité de la mirtazapine sur le placebo pour l'amélioration du score total à la PANSS ainsi que pour les scores aux échelles de sévérité et d'amélioration de la CGI.

Enfin, on retrouve une étude (145), récente, qui vise à évaluer les potentialités en tant que traitement antipsychotique de la trimipramine, un antidépresseur tricyclique qui possède certaines caractéristiques individuelles (comme par exemple un effet dopaminergique, une structure moléculaire similaire à celle de quelques antipsychotiques conventionnels, ou un profil de liaison aux récepteurs similaire à la clozapine). Il s'agit d'un essai clinique randomisé multicentrique, mené en Allemagne, comparant la trimipramine à la perazine, un antipsychotique de la classe des phénothiazines, chez 95 patients présentant une schizophrénie en phase de décompensation, avec un score total initial à la BPRS > 40. Après randomisation,

ces patients ont reçu soit de la trimipramine (300 à 400mg/jour), soit de la perazine (450 à 600mg/jour), pendant 5 semaines. L'équivalence thérapeutique entre les deux traitements (pour les posologies utilisées) n'a pas pu être démontrée. Cependant, les analyses en ITT, de même que les analyses en per-protocole, ont montré une diminution significative du score total à la BPRS dans les deux groupes, ainsi que de l'ensemble des scores aux sous-échelles de la BPRS et de la PANSS. Les résultats à la CGI se sont également améliorés dans les deux groupes de façon significative. Ces résultats amènent les auteurs à conclure à un potentiel effet antipsychotique de la trimipramine, qui pourrait donc représenter une alternative thérapeutique intéressante chez certains patients schizophrènes présentant une symptomatologie dépressive co-occurrence par exemple. Malheureusement, cette molécule a été retirée du marché en France.

IV. Troubles cognitifs

Le développement de stratégies thérapeutiques pour les dysfonctionnements cognitifs reste un des objectifs principaux dans le traitement de la schizophrénie. Ces derniers sont en effet associés à une détérioration du fonctionnement global avec, en particulier, une détérioration des habiletés sociales, une diminution des compétences instrumentales et des capacités nécessaires à la résolution de problèmes ; on retrouve également chez ces patients une proportion plus importante d'échecs des programmes dits de réhabilitation psychosociale, et des difficultés majeures pour conserver un emploi stable (146).

Sur le plan pharmacologique, le système noradrénergique est reconnu pour être impliqué dans les dysfonctionnements cognitifs chez les patients schizophrènes. Les transporteurs noradrénergiques représentent donc une cible potentielle pour les traitements visant à améliorer les fonctions cognitives. D'autre part, la prépondérance de l'effet antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ sur l'effet de blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ exercée par les antipsychotiques de seconde génération pourrait être impliquée dans leur effet bénéfique sur l'amélioration des fonctions cognitives (147).

Le traitement antidépresseur le plus étudié dans le domaine des troubles cognitifs chez les patients schizophrènes est la mirtazapine. Son association aux antipsychotiques semble globalement améliorer le tableau clinique de la schizophrénie, notamment les symptômes négatifs, comme cela a été décrit précédemment. Son profil pharmacodynamique repose sur un

antagonisme α_2 -présynaptique, et 5-HT_{2/3} postsynaptique. La mirtazapine possède par ce biais certaines similitudes pharmacologiques avec la clozapine. Delle Chiaie et ses collaborateurs (68) ont été les premiers à étudier spécifiquement les effets de la mirtazapine sur les fonctions cognitives chez les patients schizophrènes. Au cours d'une étude ouverte sur 8 semaines, ils ont inclus 15 patients schizophrènes stabilisés sur le plan symptomatique sous traitement par clozapine, à qui ils ont administré un traitement adjuvant par mirtazapine (30mg/jour). A la fin de l'étude, les auteurs mettent en évidence une amélioration significative des performances cognitives, mesurées par le score total obtenu à la RBANS et par les scores pour les items de mémoire immédiate et différée ($p < 0.01$). Etant donné que les scores à l'HDRS, à la BPRS et à la SANS ne montraient pas de différence significative entre l'inclusion et la huitième semaine, les améliorations sur le plan cognitif observées après l'ajout de mirtazapine sembleraient être liées à une action directe de ce traitement. Ces résultats suggèrent donc un bénéfice potentiel de la mirtazapine comme traitement adjuvant permettant de potentialiser l'efficacité de la clozapine sur les dysfonctionnements cognitifs observés au cours de la schizophrénie.

Stenberg et ses collaborateurs ont également étudié les effets de la mirtazapine sur les fonctions neurocognitives de patients schizophrènes ayant présenté une réponse insuffisante aux antipsychotiques de première génération, au cours d'une étude menée en deux phases. Pendant la première phase (148), contrôlée, randomisée, en double aveugle, 36 patients schizophrènes, présentant des symptômes pathologiques d'intensité modérée malgré leur traitement par antipsychotiques de première génération, ont reçu un traitement adjuvant par mirtazapine (n=18) ou un placebo (n=18) pour une durée de 6 semaines. Dans le groupe mirtazapine, 8 des 21 paramètres neurocognitifs mesurés par des tests neuropsychologiques spécifiques se sont améliorés de façon significative contre un seul dans le groupe placebo. Les différences observées dans les degrés de changement étaient de 18.6% et 11.1% pour la mirtazapine et le placebo, respectivement ($p = 0.044$). Plus précisément, on constate que la mirtazapine s'est montrée supérieure au placebo dans les domaines d'habiletés visuo-spatiales et de vitesse de réflexion générale/contrôle attentionnel. On note qu'aucun paramètre ne s'est aggravé, dans aucun des deux groupes. La seconde phase (146), ouverte, visait à évaluer si une exposition prolongée à la mirtazapine serait susceptible d'améliorer davantage les symptômes neurocognitifs. Les patients ayant terminé la première phase ont donc reçu de la mirtazapine (30mg/jour) pour une durée additionnelle de 6 semaines. Pendant cette phase de prolongation, les patients des deux groupes (c'est-à-dire ceux ayant reçu pendant la première

phase de la mirtazapine, et ceux ayant reçu un placebo) ont montré une amélioration significative à certains tests neurocognitifs. Dans le groupe poursuivant la mirtazapine, 5 des 8 paramètres ayant déjà montré une amélioration pendant la première phase de l'étude ont continué à s'améliorer de façon significativement plus importante au cours de la seconde phase, et 7 autres paramètres se sont améliorés *de novo* ($p < 0.05$ pour tous). Dans le groupe ayant débuté la mirtazapine lors de la deuxième phase, le seul paramètre s'étant amélioré avec le placebo lors de la première phase n'a pas montré de modification significative de cette amélioration, mais 6 autres paramètres se sont améliorés *de novo* ($p < 0.05$ pour tous). Au total, sur les 12 semaines de l'étude, les patients ayant bénéficié du switch du placebo vers la mirtazapine ont atteint au cours des six semaines de la seconde phase des résultats comparables à ceux observés chez les patients initialement traités par mirtazapine après leurs six premières semaines de traitement. En considérant les résultats globaux sur 12 semaines, on met en évidence que le traitement à moyen terme (12 semaines) par mirtazapine est supérieur au traitement à court terme (6 semaines) sur le test des points de Stroop chronométré, et sur celui de réalisation de tracés ($p = 0.035$ et $p = 0.043$, respectivement).

Cho et ses collaborateurs (139) ont également publié un article mettant en évidence un bénéfice à l'utilisation adjuvante de la mirtazapine sur les fonctions cognitives. Il s'agissait d'une étude de 8 semaines, incluant 21 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés traités par rispéridone. Ces patients ont reçu après randomisation soit un traitement adjuvant par mirtazapine (30mg/jour, $n = 11$), soit un placebo ($n = 9$). Les résultats montrent une supériorité de la mirtazapine par rapport au placebo sur l'amélioration des fonctions cognitives. Plus spécifiquement, on retrouve une amélioration significative des scores obtenus aux tests de vocabulaire et de mémoire immédiate ($p < 0.01$ pour les deux types de tests). Ces résultats, en faveur d'une efficacité de la mirtazapine en association avec un antipsychotique de seconde génération dans l'amélioration des symptômes cognitifs au cours de la schizophrénie, devraient être confirmés par des études sur des échantillons plus larges.

D'autres traitements ont également été étudiés dans cette indication. Dans une étude contrôlée en double aveugle (147), Poyurovsky et ses collaborateurs ont évalués les effets d'un traitement adjuvant par miansérine (15mg/jour) sur les fonctions cognitives de 30 patients schizophrènes chroniques, hospitalisés, dont le traitement par antipsychotiques conventionnels était stabilisé. La batterie de test ANAM a été utilisée dans le but d'évaluer les capacités d'apprentissage, de mémorisation et d'attention, et le WCST pour évaluer les fonctions exécutives, à l'inclusion et à la fin des 4 semaines de l'étude. Les patients du groupe

miansérine ont montré des résultats supérieurs sur les tests concernant la mémoire et l'apprentissage de l'ANAM. Cependant, on ne met pas en évidence de différence sur les scores au WCST. Il s'agit d'une étude là encore réalisée sur un faible échantillon, et ne montrant une efficacité que sur certaines des dimensions cognitives. Les résultats demandent donc à être confirmés sur un plus grand nombre de patients.

Dans une autre étude (149) en double aveugle, contrôlée, les effets sur le fonctionnement cognitif d'un traitement adjuvant par reboxétine (4mg/j), en association avec l'olanzapine (10mg/j), ont été évalués chez des patients présentant une schizophrénie. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes sur les tests neurocognitifs (ANAM et WCST) à la fin des 6 semaines de l'étude, ce qui suggère que la reboxétine n'a pas modifié de façon significative les capacités cognitives des patients en comparaison avec le placebo.

Enfin, on retrouve une étude randomisée contrôlée (9) portant sur l'utilisation du citalopram chez 198 patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. Les participants à cette étude, menée entre 2001 et 2007, ont reçu après randomisation des doses flexibles de citalopram ou un placebo, en association avec leur traitement habituel antipsychotique. On retrouve une amélioration significative du fonctionnement cognitif ($p=0.0001$), évalué avec la SF-12, chez les patients traités par citalopram.

V. Autres

A. Premier épisode psychotique

Le premier épisode psychotique est généralement précédé d'une phase prodromale de un à cinq ans, au cours de laquelle on peut retrouver des formes atténuées de symptômes psychotiques comme des symptômes positifs (hallucinations), un trouble de la cohérence du discours, des symptômes négatifs (apathie) ou une détérioration des habiletés sociales. Il existe également des symptômes prodromaux non-psychotiques et aspécifiques, comme par exemple une dépression ou un déclin cognitif. Au cours des dix dernières années, on a assisté à un intérêt croissant porté au bénéfice potentiel d'une intervention pharmacologique précoce dans la schizophrénie, avant le début d'une psychose franche. En effet, si le traitement de la schizophrénie, qui débute habituellement après le premier épisode, améliore de façon efficace

les symptômes psychotiques, il n'a que des effets limités sur l'évolution chronique de la maladie et sur le handicap cognitif et social associé.

De nombreuses études menées chez des patients présentant des symptômes prodromaux ont démontré l'intérêt des antipsychotiques atypiques pour la réduction du risque de transition vers une schizophrénie. Cependant, les patients peuvent également présenter de façon fréquente lors de la phase prodromale une symptomatologie dépressive. Or, des études prospectives ont démontré que les patients présentant des symptômes psychotiques prodromaux et une dépression avaient un risque accru de développer une psychose (150).

Les antidépresseurs ont été utilisés chez les patients schizophrènes pour traiter une symptomatologie dépressive comorbide, mais leur effet sur le risque de développer une psychose a également fait l'objet d'investigations récentes. En effet, les antidépresseurs pourraient dans cette situation avoir un effet préventif sur l'évolution de la pathologie psychotique en améliorant l'humeur et en diminuant l'appréciation erronée des symptômes prodromaux (151). L'exposition au stress et à l'adversité psychosociale augmenterait également le risque de trouble psychotique (152). Les antidépresseurs pourraient là aussi influencer le risque de développer une pathologie psychotique en modulant la réponse individuelle aux stressseurs environnementaux, soit directement en agissant sur les voies neurochimiques médiatrices de la réponse au stress, soit indirectement en prévenant la dépression et l'anxiété secondaires à ces stressseurs (151).

Cornblatt et ses collaborateurs (153) ont mené les premiers une étude chez 48 adolescents (âge moyen = 15.8 ans) considérés en phase prodromale de la schizophrénie, participant à la phase initiale d'un programme intitulé « recognition and prevention », sélectionnés dans l'échantillon global selon les caractéristiques suivantes : des symptômes positifs atténués ; traités pharmacologiquement depuis au moins 8 semaines ; et suivis depuis au moins 6 mois (durée moyenne du suivi = 30.5 mois). Ils étaient répartis en deux groupes selon le traitement prescrit : un antidépresseur (n=20) ou un antipsychotique de seconde génération (n=28), le choix revenant au praticien référent. Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative sur le plan de la symptomatologie initiale, à l'exception d'une désorganisation de la pensée qui était plus sévère dans le groupe traité par antipsychotiques. Parmi les patients du groupe antipsychotique, 12 recevaient un antipsychotique en monothérapie, et 16 une association antipsychotique + antidépresseur ; on ne retrouve pas non plus de différence significative entre ces patients sur le plan clinique. Les auteurs ont mis en

évidence une amélioration significative des symptômes positifs au cours de l'étude de façon identique pour les deux groupes thérapeutiques. Les troubles du cours de la pensée, cependant, ne se sont pas améliorés avec le traitement. Parmi les 48 adolescents, 12 (soit 25%) ont développé un trouble psychotique, tous appartenant au groupe traité par antipsychotiques. Aucun des adolescents traités par antidépresseurs n'a présenté de symptomatologie psychotique. On retrouve plus de patients non-observant avec les antipsychotiques de seconde génération (61%) qu'avec les antidépresseurs (20%) ($p=0.005$). Parmi les 12 patients ayant développé une psychose, 11 étaient non-observant au traitement. L'absence de randomisation dans l'affectation du traitement limite la comparaison entre antipsychotique et antidépresseur dans cette étude. De plus, les patients traités par antipsychotiques étaient plus souvent mal-observant, ils ne recevaient donc pas de traitement de façon efficace, au contraire de ceux traités par antidépresseurs. D'autre part, il n'est pas possible d'exclure l'existence d'un certain nombre de faux positifs dans le sous-groupe traité par antidépresseurs, qui pourraient être un sous-groupe de meilleur pronostic même si, à l'exception de la désorganisation de la pensée, on ne retrouve pas de différence significative sur la sévérité des symptômes psychotiques entre les deux groupes. Malgré ces réflexions, les résultats suggèrent que, dans certains cas, il pourrait être préférable de débiter un traitement par des antidépresseurs et de poursuivre par des antipsychotiques quand les symptômes s'intensifient, étant donné que l'adhésion à ces derniers semble plus difficile à obtenir.

De Koning et ses collaborateurs (154) ont récemment effectué une revue de la littérature concernant les interventions thérapeutiques au moment de la phase prodromale. Trois études randomisées suggèrent un effet positif des antipsychotiques atypiques et/ou de la thérapie cognitive et comportementale à la fin du traitement, mais on ne retrouve pas d'effet significatif après une période de suivi de un à quatre ans. Quelques études observationnelles rapportent un possible effet préventif des traitements antidépresseurs, comme par exemple une étude menée en Angleterre (155), au sein d'une unité dédiée aux patients dits à haut risque de développer une schizophrénie. Ces patients sont invités à choisir eux-mêmes leur mode de traitement (TCC, traitement antipsychotique, antidépresseur, ...) après avoir été informés des risques et des bénéfices. Au cours d'un suivi réalisé pendant 2 ans, 10 des 35 adolescents traités par un antipsychotique ont développé une psychose (29%), contre seulement 1 des 13 adolescents traités par antidépresseur (8%). Cependant, les auteurs n'ont publié aucune étude statistique sur ces résultats. Les effets secondaires des traitements antipsychotiques et la mauvaise observance thérapeutique pourraient représenter des

problèmes essentiels lors de la phase prodromale de la schizophrénie. La réflexion bénéfices/risques ne justifierait donc pas une intervention thérapeutique systématique.

Hashimoto (156) a proposé certaines hypothèses quant aux mécanismes possiblement impliqués lors de l'utilisation des antidépresseurs au cours de la phase prodromale de la psychose. Il explique que certains antidépresseurs, notamment les ISRS, ont des affinités élevées à modérées avec les récepteurs sigma-1 aux protéines endoplasmiques du réticulum, impliqués dans la neuroprotection et la plasticité neuronale. Parmi tous les antidépresseurs, la fluvoxamine représenterait le plus puissant agoniste des récepteurs sigma-1. Ces récepteurs possédant un rôle important dans la physiopathologie de la cognition et de la dépression, les auteurs émettent l'hypothèse que les ISRS pourraient diminuer le risque d'une transition ultérieure vers la schizophrénie grâce à leur effet agoniste sur ces récepteurs sigma-1.

B. Symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques

Même si les antipsychotiques de seconde génération présentent une propension moindre que les antipsychotiques conventionnels à induire des effets secondaires de type extrapyramidaux, dont l'akathisie, leur incidence reste malgré tout non négligeable. La détection précoce de l'akathisie induite par les antipsychotiques (AIA) constitue un des éléments prioritaires de la prise en charge, car elle représente un important facteur de risque pour de nombreuses complications comme une mauvaise réponse au traitement, le développement de dyskinésies tardives, l'augmentation du risque de suicide et le développement de comportements violents (157). L'AIA ne répond que partiellement aux traitements anticholinergiques. Le propranolol a longtemps été utilisé avec un certain succès dans cette indication (158–162) mais les contre-indications et les effets secondaires qui lui sont liés amènent à rechercher d'autres options thérapeutiques.

Dans une étude (129) de 8 semaines, 36 patients hospitalisés présentant une schizophrénie chronique ont été répartis par randomisation entre un traitement par sertraline (50mg/jour ; n=18) et un placebo (n=18), en association avec leur traitement habituel par halopéridol. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes sur les scores à l'échelle de Simpson-Angus des symptômes extrapyramidaux, à aucun moment de l'étude. Bodkin et ses

collaborateurs (52) ont évalué l'efficacité de la sélégiline, un IMAO-B qui accroît de façon sélective l'activité dopaminergique, au cours d'une étude ouverte. Ils ont inclus 21 patients, dont le traitement par antipsychotiques et antiparkinsoniens, stabilisé depuis au moins 1 mois, a été maintenu à l'identique au cours des 6 semaines de l'étude, et associé à la sélégiline. Les résultats obtenus ont mis en évidence une réduction significative des symptômes extrapyramidaux, avec une diminution moyenne des scores à l'échelle de Simpson-Angus de 27.7%. Hayashi et ses collaborateurs (141) ont quant à eux évalué l'efficacité de la miansérine (20 à 60mg/jour, n=13) et de la trazodone (50 à 200mg/jour, n=12) sur les dyskinésies tardives chez 38 patients présentant une schizophrénie chronique, au cours d'une étude de 5 semaines, contrôlée, en double aveugle. Chez les patients recevant de la trazodone, les résultats mettent en évidence une diminution significative du score à l'AIMS aux semaines 2 et 3, montrant ainsi un bénéfice potentiel de la trazodone dans le traitement des dyskinésies tardives selon les auteurs.

Les études les plus récentes se sont principalement intéressées au traitement de l'akathisie induite par les antipsychotiques. Il s'agit d'un symptôme extrapyramidal courant (incidence évaluée entre 20 et 45%), mais dont les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été totalement élucidés. Plusieurs études ont cependant montré des résultats en faveur d'un effet bénéfique des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, plus précisément les 5-HT_{2A}, dans cette indication. Miller et ses collaborateurs (163) ont mené une étude en simple aveugle portant sur l'utilisation de la ritansérine dans le traitement de l'AIA chez 10 patients pendant 2 à 4 jours. Les résultats ont montré une amélioration clinique, avec une diminution significative des scores à l'échelle d'akathisie de Hillside de 16.4 (+/-6) à 7.4 (+/-5.2) après 3 jours de traitement (p=0.0069). Seuls 2 patients n'ont pas répondu au traitement. Un autre antagoniste sérotoninergique, la cyproheptadine, a également été évalué dans le traitement de l'AIA (164), au cours d'une étude ouverte de 4 jours menée sur 17 patients traités par antipsychotiques. L'ensemble des patients a montré une amélioration clinique de l'akathisie, évaluée par le score obtenu à la BAS, qui s'est avérée significative pour 15 d'entre eux. Les auteurs précisent que l'akathisie s'est ensuite majorée à l'arrêt du traitement. Dans une autre étude (165), 30 patients schizophrènes, traités par antipsychotiques et présentant une akathisie, ont reçu après randomisation soit un traitement par miansérine (15mg/jour) soit un placebo, pendant 5 jours. Les patients traités par miansérine ont montré une amélioration significativement supérieure de leur AIA, avec une diminution du score total à la BAS de 52.2%, contre 9.9% dans le groupe placebo (p=0.006). Les résultats retrouvent 6 patients

répondeurs (diminution d'au moins 2 points du score à la BAS) dans le groupe miansérine contre un seul dans le groupe placebo ($p=0.04$).

Plus récemment, Poyurovsky et ses collaborateurs (166) se sont intéressés aux effets de la mirtazapine, une molécule présentant un antagonisme marqué des récepteurs 5-HT_{2A}, au cours d'une étude en double aveugle sur 7 jours, incluant 90 patients traités par antipsychotiques et présentant une AIA. Ces patients ont été randomisés entre un traitement par mirtazapine ($n=30$; 15mg), par propranolol ($n=30$; 80mg), ou un placebo ($n=30$). Treize patients (43.3%) dans le groupe mirtazapine et 9 (30.0%) dans le groupe propranolol contre 2 (6.7%) dans le groupe placebo ont été considérés comme répondeurs au traitement (diminution d'au moins 2 points à la BAS) ($p=0.0051$). Les résultats montrent une réduction significative la sévérité de l'AIA chez les patients recevant de la mirtazapine (diminution de 34% du score à la BAS) ainsi que chez ceux recevant du propranolol (diminution de 29% du score à la BAS) en comparaison avec le placebo (diminution de 11% du score à la BAS ; $p=0.012$ et $p=0.023$, respectivement). On ne retrouve pas de différence significative entre la mirtazapine et le propranolol ($p=0.58$). On ne met pas en évidence de différence significative entre les différents groupes sur les scores à la SAEPS, ce qui montre que ni le propranolol ni la mirtazapine n'ont d'effet sur les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques, associés à l'akathisie. Parmi les 90 patients inclus, 24 (soit 26.6%) n'ont pas terminé l'étude (7 dans le groupe mirtazapine, 8 dans le groupe propranolol, 9 dans le groupe placebo), à cause soit d'une réponse clinique insatisfaisante ($n=19$) soit de la survenue d'effets indésirables ($n=5$, tous appartenant au groupe propranolol, alors qu'aucun des patients parmi ceux des groupes mirtazapine et placebo ($p=0.0195$) n'a interrompu prématurément l'étude à cause d'une hypotension ou d'une bradycardie cliniquement significative). Etant donné leur efficacité comparable, la meilleure tolérance de la mirtazapine en comparaison avec le propranolol, considéré actuellement comme le traitement de première intention de l'AIA, la positionne comme un candidat favorable pour le traitement de l'AIA.

Une revue de littérature (167) portant sur le rôle de la mirtazapine dans le traitement de l'AIA inclut 3 études de cas ($n=9$), 3 études contrôlées ($n=116$). Les auteurs concluent à une efficacité de la mirtazapine dans le traitement de l'AIA supérieure au placebo, et équivalente à celle du propranolol lorsqu'elle y est comparée. Cela confirme que la mirtazapine peut être considérée comme une option thérapeutique dans le traitement de l'akathisie. Elle pourrait

s'avérer particulièrement intéressante pour les patients présentant des contre-indications aux bêtabloquants, une dépression ou des symptômes dépressifs comorbides.

La trazodone est un traitement antidépresseur possédant également des propriétés antagonistes sérotoninergiques prédominantes. Dans une étude pilote ouverte (168) de 5 jours menée chez 9 patientes schizophrènes, dont le traitement antipsychotique était équilibré, la trazodone (100mg/jour) s'est montrée fortement efficace dans le traitement de l'AIA, avec une amélioration des scores à la BAS. Stryjer et ses collaborateurs (169) ont ensuite cherché à confirmer ces résultats préliminaires au cours d'une étude transversale, contrôlée, en double aveugle, incluant 13 patients hospitalisés présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif et une AIA. Les patients ont été répartis par randomisation en deux groupes, l'un recevant d'abord la trazodone (100mg/jour) puis le placebo (n=8), l'autre l'inverse (n=5). Chaque période de traitement s'étendait sur 3 jours consécutifs (J1 à J3 et J4 à J6). On retrouve une amélioration statistiquement significative de l'AIA, mesurés par la BAS, lorsque les patients reçoivent de la trazodone, en comparaison avec le placebo.

Ces résultats sont en faveur d'un lien entre les propriétés antagonistes des traitements sur les récepteurs 5-HT_{2A} et leur efficacité sur les symptômes de l'AIA. Cette hypothèse d'un rôle potentiel des récepteurs 5-HT_{2A/2C} dans l'atténuation des effets aigus de type parkinsoniens des antipsychotiques a été évaluée au cours d'une étude expérimentale menée par Shireen et Haleem (170). Dans un premier temps, ils ont évalué les effets de différentes doses d'halopéridol (0.5, 1.0, 2.5 et 5.0mg/kg) sur l'activité motrice de rats, qui ont montré une altération de la coordination motrice et une diminution de l'activité exploratoire en champ ouvert. La courbe de réponse en fonction de la posologie a montré que des effets significatifs et supra-maximaux sur la coordination motrice et l'activité exploratoire se produisaient pour une posologie de 1mg/kg. Cette posologie a donc été utilisée dans une évaluation de l'atténuation des effets parkinsoniens par deux posologies différentes d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A/2C}, la miansérine et la mésulergine, administrées avant une injection d'halopéridol. Les résultats obtenus ont montré que l'administration concomitante de miansérine et de mésulergine permettait d'atténuer et d'inverser les troubles moteurs induits par l'halopéridol, et ce de façon dose-dépendante. Les mécanismes impliqués dans cette action demeurent cependant incertains et discutés.

C. Autres symptômes

Vartiainen et ses collaborateurs (171) ont mené une étude dont le but était d'évaluer si un traitement par ISRS, le citalopram, était susceptible de réduire l'agressivité chez des patients schizophrènes chroniques violents hospitalisés. Dans cette étude transversale, en double aveugle, les 19 patients inclus étaient traités pendant 24 semaines avec un placebo, puis pendant 24 semaines avec du citalopram (20 à 60mg/jour), en association avec leur traitement antipsychotique habituel. La présence d'une dépression (score >3 à l'item dépression de la BPRS) représentait un critère de non-inclusion. Les résultats ont mis en évidence une diminution significative des comportements agressifs, mesurés à l'aide d'une échelle d'observation de l'agressivité par le personnel soignant, au cours du traitement par citalopram. Il s'agit cependant d'une étude isolée, dont les résultats n'ont pas été répliqués jusqu'à maintenant.

On retrouve une étude également isolée (172) sur le traitement de l'hypersalivation induite par la clozapine, symptomatologie affectant approximativement 30% des patients, et représentant un effet secondaire gênant qui conduit souvent à une mauvaise compliance au traitement. Différents agents pharmacologiques ont été recommandés, mais aucun d'entre eux n'a pu démontrer son efficacité. Les 14 patients schizophrènes inclus, traités par clozapine et se plaignant d'hypersalivation, ont reçu un traitement adjuvant par moclobémide (150 à 300mg/j), un IMAO-A, pendant 14 jours. L'hypersalivation a été évaluée à l'instauration du traitement puis lors de son arrêt à l'aide d'une échelle spécifique : la Nocturnal Hypersalivation Rating Scale. Les résultats retrouvent une efficacité clinique chez deux tiers des patients après l'ajout de moclobémide, tandis qu'un tiers se sont montrés non répondeurs. Ces résultats ne sont cependant pas significatifs d'un point de vue statistique, et demandent donc à être répliqués au cours d'une étude contrôlée randomisée.

Enfin, une étude récente (173) s'est intéressée au traitement des symptômes catatoniques persistants qui accompagnent les schizophrénies chroniques. Il s'agit d'une symptomatologie ne répondant que très faiblement au traitement par les benzodiazépines. Le but était d'examiner les effets thérapeutiques d'un traitement adjuvant par amineptine (Survector®), un antidépresseur agoniste dopaminergique, dans cette indication. Quinze patients schizophrènes présentant des symptômes caractéristiques de catatonie ont reçu après

randomisation pendant les 6 premières semaines soit un traitement par amineptine (200mg/jour) soit un placebo, puis inversement pendant 6 autres semaines, avec une période dite d'élimination de 3 semaines entre les deux. Les résultats ne mettent pas en évidence d'effet significatif sur aucune des mesures de catatonie (échelle de catatonie de Bush-Francis et échelle de Rogers révisée) ($p>0.1$). Il s'agit de la seule étude utilisant un antidépresseur dans le traitement de la catatonie chronique chez des patients schizophrènes. L'échantillon était de petite taille, et l'absence de randomisation limite la portée des résultats obtenus.

VI. Discussion

Les symptômes négatifs représentent une source importante de handicap fonctionnel chez les patients schizophrènes. Ils sont responsables d'une détérioration de la qualité de vie et impactent négativement le pronostic évolutif à long terme. Leur traitement constitue donc un enjeu majeur. Malgré les progrès réalisés dans ce domaine avec l'apparition des antipsychotiques atypiques, leur prise en charge thérapeutique demeure tout de même une source de difficultés. Les antidépresseurs représentent une option thérapeutique intéressante. Plusieurs revues de littérature publiées au cours de la dernière décennie ont conclu à leur efficacité dans cette indication, principalement en ce qui concerne la fluoxétine, la fluvoxamine et la mirtazapine (103,105,106,108). Les tricycliques n'ont pas démontré d'efficacité (44,111,112), hormis l'imipramine, dans une étude de petite envergure (73). Le moclobémide (53) et la sélégiline se sont montrés efficaces dans des études elles aussi ne concernant qu'un petit nombre de patients (52,114). En ce qui concerne les ISRS, les résultats sont mitigés pour la sertraline (59,130,131,174), le citalopram (9,60), et également la fluoxétine (55–57,121), même si la tendance générale semble plus en faveur de son efficacité. En revanche, la fluvoxamine a quant à elle démontré son efficacité dans l'ensemble des études dont elle faisait l'objet (112,123,124,126,128), de même que la paroxétine (128,133). La mirtazapine s'est elle aussi montrée efficace dans la majorité des études la concernant (69,135,137–139), et on retrouve des résultats prometteurs pour la duloxétine (65), la miansérine (141) ou le bupropion (93,94).

Une partie des études citées a considéré la présence d'un épisode dépressif majeur comme critère d'exclusion, d'autres ont montré que l'amélioration des symptômes négatifs n'était pas corrélée à l'amélioration des symptômes dépressifs. Les antidépresseurs semblent donc posséder une efficacité directe sur la symptomatologie négative, indépendante de leur action

antidépresseur. Il est possible que les interactions cinétiques soient impliquées dans leur mécanisme d'action, par le biais d'une augmentation des concentrations sériques en antipsychotiques, aux vues de l'efficacité supérieure de certains ISRS comme la fluvoxamine, inhibiteurs du cytochrome P450.

Sur le plan méthodologique, on peut constater que la quasi-totalité des études n'incluent qu'un nombre très limité de patients, inférieur à 40. De plus, leur durée est fréquemment limitée à 6 ou 8 semaines, ce qui paraît insuffisant pour pouvoir juger d'une efficacité à moyen ou long terme. Les méta-analyses, qui permettent d'augmenter le pouvoir statistique des résultats obtenus (en général plutôt faibles quand ils sont pris séparément en raison de la taille insuffisante des échantillons concernés), concluent également à une efficacité significative des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (109,110), mais mettent en lumière des différences entre les antidépresseurs dans les analyses en sous-groupes, avec là aussi une supériorité de la fluvoxamine et de la mirtazapine.

D'après l'ensemble de ces données, on peut donc considérer que les antidépresseurs sont indiqués en tant que traitement adjuvant chez les patients schizophrènes dont la symptomatologie négative persiste malgré un traitement par antipsychotique atypique, avec en première intention l'utilisation d'un ISRS ou de la mirtazapine.

Quelques données évoquent une potentialisation de l'effet antipsychotique par les traitements antidépresseurs. Parmi eux, la mirtazapine permettrait une diminution de la symptomatologie positive (135,144) et une amélioration de la psychopathologie générale (69,138), effet qui a également pu être mis en évidence avec d'autres antidépresseurs (53,65,69,138). Les antidépresseurs seraient également susceptibles d'améliorer l'état clinique global des patients (52,67). Il s'agit cependant d'études isolées, réalisées sur de petits échantillons (moins de 40 patients), d'une durée inférieure à 8 semaines, dont la portée reste donc relativement limitée.

La détérioration des fonctions cognitives constitue également un enjeu de taille dans la prise en charge des patients schizophrènes, responsable elle aussi d'un impact négatif sur le pronostic à long terme. Le traitement adjuvant par mirtazapine semble offrir une option thérapeutique efficace dans ce contexte chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques conventionnels (146,148) ou atypiques (68,139). Ces résultats ont été évalués sur 6 à 8 semaines, cependant la poursuite du traitement à moyen terme (12 semaines)

semble également avantageuse (146). Les données sont pauvres et mitigées en ce qui concerne l'utilisation des autres antidépresseurs dans cette indication. Ces résultats intéressants concernant l'efficacité de la mirtazapine sur les troubles cognitifs des patients schizophrènes nécessiteraient d'être répliqués par des études sur le long terme, incluant un nombre de patients plus important.

Des données récentes ont suggéré un rôle potentiel des antidépresseurs dans la prévention du développement de la psychose chez les patients présentant des symptômes prodromiques (153,155,156). Si des études ultérieures pouvaient démontrer avec un haut niveau de preuve que les antidépresseurs sont capables de réduire le risque de développer une psychose, cela ouvrirait des perspectives thérapeutiques nouvelles, dans la mesure où ils offrent certains avantages indéniables sur les antipsychotiques : ils sont perçus de façon moins stigmatisante, provoquent moins d'effets secondaires sur le plan métabolique (prise de poids, diabète), et sont de façon générale mieux tolérés, l'ensemble de ces arguments favorisant une meilleure observance et une alliance thérapeutique de meilleure qualité.

La miansérine (141,165), la trazodone (168,169) mais surtout la mirtazapine (166,167) ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'akathisie induite par les antipsychotiques. Les mécanismes sous-tendant ce bénéfice clinique ne sont actuellement pas clairement définis, mais l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques serait impliqué (170). Ces résultats possèdent une portée clinique importante, le traitement de référence actuellement étant le propranolol, dont les effets secondaires sont généralement mal tolérés.

D'après l'ensemble de ces résultats, on peut constater qu'un antidépresseur se démarque des autres : la mirtazapine, qui a démontré son efficacité dans le traitement des symptômes négatifs, de la psychopathologie générale, des symptômes cognitifs et de l'akathisie induite par les antipsychotiques. Son utilisation adjuvante chez les patients schizophrènes semble donc prometteuse en termes de bénéfices cliniques.

CHAPITRE 5. QUALITE DE VIE

La schizophrénie est un trouble complexe, dont l'évolution est la plupart du temps associée à une détérioration dans de nombreux domaines, l'ensemble contribuant à un handicap fonctionnel. Les objectifs principaux lors de la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie comprennent à la fois l'optimisation des capacités individuelles des patients, mais également l'amélioration de leur qualité de vie.

La qualité de vie est un concept relativement vaste, regroupant une satisfaction subjective reliée à différents domaines de la vie du sujet, et des critères objectifs tels que le fonctionnement social, les activités de la vie quotidienne et la santé physique (175). Il n'existe pas actuellement de définition consensuelle concernant le concept de qualité de vie, mais la plupart des auteurs s'accordent toutefois pour dire qu'il s'agit d'un concept recouvrant l'accès à certains types de ressources, l'accomplissement de certains rôles dans la vie, le niveau de fonctionnement global et le sentiment de bien-être ou de satisfaction quant à sa propre vie. En 1995, un groupe d'experts de l'OMS avait défini la qualité de vie comme la perception par un individu de son propre statut dans la vie au regard du contexte culturel et du système de valeurs au sein duquel il évolue, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses valeurs et ses croyances (176).

On peut distinguer deux dimensions à la qualité de vie, l'une subjective, définie comme la satisfaction ressentie à propos de sa propre vie, et l'autre objective, définie comme la participation à certains types d'activités et l'implication dans certaines relations interindividuelles. Ces deux dimensions possèdent des facteurs prédictifs différents et devraient être considérées comme des variables évolutives séparées et complémentaires (177). Bien que la plupart des chercheurs évaluent souvent la qualité de vie des patients schizophrènes en utilisant uniquement des mesures des dimensions subjective ou objective, en considérant le fait qu'il existe fréquemment des contradictions entre les deux, il semble recommandé d'utiliser les deux types de mesures ensemble, de façon complémentaire (178).

La qualité de vie représente donc une dimension importante dans la prise en charge des patients schizophrènes, cependant les déterminants n'en sont que partiellement connus dans cette population. Au cours des deux dernières décennies, une attention particulière a été portée au concept de qualité de vie au cours de la schizophrénie, et de nombreuses études ont

rapporté que les symptômes négatifs et dépressifs, de même que les troubles cognitifs, y étaient reliés. Mais en raison de la grande hétérogénéité des échelles de mesures utilisées dans ces différentes études, il semble qu'on ne puisse actuellement pas définir de critères unanimes concernant les facteurs prédictifs de la qualité de vie, tant objective que subjective.

Dans les études visant à évaluer les facteurs influençant la qualité de vie chez les patients schizophrènes, divers instruments de mesures ont pu être utilisés, dont certains sont spécifiques de la pathologie schizophrénique.

Les plus utilisés sont les suivants :

- La SQLS est une échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie, spécifique de la schizophrénie, qui comporte 3 sous-échelles : psychosociale, motivation/énergie et symptomatologie/effets secondaires.
- La QLS évalue la qualité de vie objective par le biais d'un entretien semi-structuré, l'évaluation portant sur le fonctionnement global et le mode de vie du patient.
- La WHOQOL-version brève est une version courte de la WHOQOL ; il s'agit d'un auto-questionnaire qui comprend 26 items, permettant d'obtenir 4 sous-scores concernant 4 domaines différents de la qualité de vie : le bien-être physique (activités de la vie quotidienne, dépendance au traitement, sentiment d'asthénie, douleur, inconfort, sommeil,...) ; le bien-être psychologique (représentation de son corps, sentiments négatifs, estime de soi, capacités de concentration,...) ; les relations sociales (relations personnelles, soutien social, activité sexuelle,...) ; l'environnement (finances, accès aux soins, transports,...).
- La QOLI est une échelle d'évaluation de la qualité de vie permettant d'évaluer les capacités individuelles de façon objective, ainsi que la satisfaction subjective au regard des compétences personnelles, des ressources, et des relations interpersonnelles.
- La SWN-K est une échelle d'autoévaluation, permettant d'évaluer le fonctionnement physique et mental, les capacités d'autocontrôle, de régulation des émotions, et l'intégration sociale.

I. Symptomatologie dépressive et qualité de vie

Jusqu'à la fin des années 1990, on ne retrouve que quelques données éparses, peu significatives, concernant les possibles interactions entre l'occurrence de symptômes dépressifs et la qualité de vie chez les patients schizophrènes. Tollefson et Andersen (179) ont parmi les premiers émis l'hypothèse que la qualité de vie des patients schizophrènes pourrait être inversement corrélée à la sévérité des troubles de l'humeur présents. Ils ont réalisé une analyse a posteriori sur les résultats d'une étude internationale multicentrique qui incluait 339 patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif, recevant pendant 28 semaines un traitement soit par olanzapine soit par rispéridone. Les résultats retrouvent des corrélations statistiquement significatives entre les scores concernant les symptômes thymiques à la PANSS d'une part, et le score total ainsi que les sous-scores de la QLS d'autre part, la corrélation la plus forte étant retrouvée avec le sous-score concernant les relations interpersonnelles. Les études statistiques permettent de mettre en évidence un lien direct entre les différents scores précédemment cités. Les modifications de la qualité de vie des patients schizophrènes sont donc inversement liées aux changements qui peuvent être observés sur le plan thymique. La prise en charge spécifique des troubles de l'humeur pourrait donc s'avérer bénéfique pour l'amélioration de la qualité de vie des patients schizophrènes.

Au cours de la dernière décennie, on retrouve de nombreuses études ayant spécifiquement recherché des corrélations entre symptômes dépressifs et qualité de vie chez les patients schizophrènes. Tomotake (178) a effectué récemment une revue de ces différentes études, et conclue que selon la majorité des études, les symptômes dépressifs seraient associés à une baisse de la qualité de vie subjective. L'amélioration des symptômes dépressifs pourrait donc contribuer à l'amélioration de la qualité de vie chez les patients schizophrènes.

Une étude (180) émet cependant quelques réserves quant à la force de l'association existant entre dépression et qualité de vie chez les patients schizophrènes. Il s'agit d'une méta-analyse réalisée sur des données issues de 7 études longitudinales, dans le but d'évaluer les corrélations entre les modifications observées sur le plan symptomatique, évaluées à l'aide de la BPRS, et celles observées au niveau de l'évaluation subjective de la qualité de vie, sur un échantillon total de 886 patients schizophrènes. Malgré l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les différentes études, les résultats mettent en évidence une association significative entre la diminution des symptômes psychiatriques et l'amélioration de la qualité de vie subjective.

Sur un modèle d'analyse multivarié, seules les associations entre changements aux sous-échelles dépression/anxiété et hostilité de la BPRS d'une part, et modification de la qualité de vie subjective d'autre part, sont demeurés significatifs, les changements au niveau de la symptomatologie anxiodépressive expliquant 5% de la variabilité de la qualité de vie subjective. Ces résultats montrent que les changements de la qualité de vie subjective sont influencés par les changements symptomatiques, en particulier la symptomatologie anxiodépressive. Le niveau de cette influence semble cependant limité.

Deux autres études ne retrouvent quant à elle aucune association significative entre symptômes dépressifs et qualité de vie. La première (181) a été menée sur 120 patients schizophrènes stabilisés sur le plan clinique. Le but de cette étude était d'analyser les relations entre la qualité de vie des patients schizophrènes et différents paramètres cliniques, évalués à l'aide d'échelles spécifiques (QLS, CDSS, BPRS). Les résultats ne retrouvent pas de corrélation significative entre la qualité de vie et les symptômes dépressifs. La seconde (30) a été réalisée sur 60 patients schizophrènes, évalués à l'aide de la QOLI-version abrégée, de la PANSS, et de la CDSS afin de les diviser en 2 groupes selon la présence ou non d'une symptomatologie dépressive. Il existe des différences significatives entre les deux groupes (déprimés et non déprimés) au niveau des scores de psychopathologie générale, le groupe de patients déprimés présentant des scores plus élevés. Sur l'ensemble des patients, les résultats ne mettent pas en évidence de corrélation significative entre le score obtenu à la CDSS et la qualité de vie.

La grande majorité des études retrouvées concluent cependant, comme évoqué précédemment, à une corrélation importante, significative, entre symptômes dépressifs et qualité de vie. Huppert et ses collaborateurs (182) ont étudié les relations entre la qualité de vie et la symptomatologie clinique chez 63 patients ambulatoires stabilisés présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. Les auteurs précisent que les mesures de qualité de vie ne différaient pas entre les patients présentant une schizophrénie et ceux présentant un trouble schizoaffectif ($p > 0.05$). Le fait de présenter une dépression plus sévère, évaluée par la BPRS, était associé à une satisfaction plus faible de la qualité de vie globale ($p = 0.001$), des finances ($p = 0.01$), et de la vie sociale ($p = 0.006$). On ne retrouve pas d'autres symptômes schizophréniques associés aussi fortement avec la qualité de vie subjective. Les corrélations entre dépression et qualité de vie subjective demeurent significatives même après ajustement pour les autres symptômes cliniques.

Fitzgerald et ses collaborateurs (183) ont inclus 174 patients, participant à un programme de prise en charge de la schizophrénie en Australie, dans une étude visant à évaluer les facteurs influençant la qualité de vie au cours de la schizophrénie. Les résultats retrouvent une corrélation faible entre la qualité de vie subjective et les symptômes négatifs ($p=0.01$), et une corrélation forte entre la qualité de vie subjective et les symptômes dépressifs ($p<0.001$).

Reine et ses collaborateurs (184) ont inclus 67 patients schizophrènes stabilisés dans une étude visant à évaluer l'influence de la symptomatologie dépressive, évaluée à l'aide de la CDSS, sur la qualité de vie subjective, évaluée à l'aide de la QOLI-version brève. Le sous-score de dépression à la PANSS, de même que le score total à la CDSS, étaient corrélés négativement avec le score global de qualité de vie. Le score à la CDSS était corrélé négativement avec la plupart des sous-scores de la QOLI. Les scores à la QOLI étaient significativement plus faibles chez les patients déprimés, et ces résultats demeuraient constants pour 4 des dimensions de la QOLI après ajustement pour les scores à la PANSS et à l'ESRS (échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux). Les analyses multivariées ont montré que la dépression constituait le principal facteur explicatif de la baisse de la qualité de vie subjective dans cette étude : en effet, le score total à la CDSS expliquait 22% de la variabilité des scores totaux de qualité de vie subjective.

Wetherell et ses collaborateurs (185), dans une étude visant à évaluer les symptômes anxieux chez 163 patients schizophrènes, ont mis en évidence que les symptômes dépressifs représentaient un facteur prédictif indépendant de la qualité de vie globale ($p=0.003$).

Karow et ses collaborateurs (186) ont effectué un suivi pendant 6 mois de 84 patients schizophrènes hospitalisés pour une décompensation psychotique, évalués en phase aiguë, puis à la sortie d'hospitalisation et 6 mois après. Les résultats montrent une corrélation significative entre la symptomatologie dépressive et la qualité de vie, au moment de l'hospitalisation mais également lors de l'évaluation ambulatoire à distance. Une étude nordique (187) retrouve également une association significative entre la qualité de vie subjective, mesurée à l'aide de la WHOQOL-version brève, et la symptomatologie dépressive, mesurée à l'aide de la MDI, chez 40 patients schizophrènes hospitalisés et stabilisés. Cette corrélation est également retrouvée dans un groupe de sujets contrôle issus de la population générale.

Hansson (188) a effectué une revue des publications ayant spécifiquement porté sur les facteurs associés avec ou possédant un impact sur la qualité de vie des patients présentant une pathologie mentale sévère. D'après les résultats obtenus, l'auteur conclue que la qualité de

vie de ces patients n'est que faiblement reliée aux conditions de vie extérieures. Les déterminants majeurs de la qualité de vie subjective des patients psychotiques s'avèrent en effet être la sévérité de la psychopathologie générale, et spécifiquement des symptômes dépressifs et anxieux, ainsi que la qualité du réseau social environnant.

Tomotake et ses collaborateurs (177) ont mené une étude portant sur les relations entre qualité de vie objective et subjective, et sur leurs différents facteurs prédictifs, chez 99 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés. Les dimensions objective et subjective de qualité de vie étaient mesurées en utilisant des échelles spécifiques (SQLS et QLS, respectivement). Des analyses statistiques ont mis en évidence que le score à la CDSS constituait le facteur prédictif le plus important des scores obtenus à chaque sous-échelle de la SQLS.

Xiang et ses collaborateurs (189) ont également étudié les facteurs corrélés à la qualité de vie sur une cohorte de 200 patients schizophrènes ambulatoires, et ont comparé leurs résultats à ceux obtenus en population générale. Les patients étudiés présentaient des scores significativement plus faibles en ce qui concerne le bien-être physique, psychologique, et les relations sociales. La présence de symptômes positifs, négatifs, dépressifs, et anxieux, était significativement corrélée avec la qualité de vie globale, cependant, les analyses de régression multiples ont montré que les symptômes dépressifs étaient les seuls facteurs prédictifs des différents domaines de la qualité de vie.

Yamauchi et ses collaborateurs (190) ont étudié les relations entre symptômes cliniques et qualité de vie chez 84 patients schizophrènes ambulatoires. La qualité de vie subjective était corrélée significativement avec les symptômes dépressifs ($p < 0.001$ pour 2 des 3 sous-échelles de la SQLS), de même que la qualité de vie objective ($p < 0.05$ avec le score total à la QLS). Les analyses de régression multiples ont montré que les symptômes dépressifs constituaient des facteurs prédictifs significatifs de la qualité de vie subjective ($p < 0.001$).

Narvaez et ses collaborateurs (191) ont réalisé une étude chez 88 patients ambulatoires présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif. Les résultats montrent que la présence d'une symptomatologie dépressive était corrélée négativement à la qualité de vie subjective ($p < 0.001$), sans différence significative retrouvée entre les patients présentant une schizophrénie et ceux présentant un trouble schizoaffectif. Les analyses de régression multiples mettent en évidence que les symptômes dépressifs constituent un facteur prédictif de la qualité de vie subjective ($p < 0.001$) sur l'échantillon global.

Aki et ses collaborateurs (192) ont évalué les déterminants cliniques de la qualité de vie chez 64 patients schizophrènes ambulatoires. Les résultats montrent que le score à la CDSS

représentait le seul facteur prédictif significatif de chaque sous-échelle de la SQLS ($p < 0.001$ pour chacune), évaluant la qualité de vie subjective.

Ueoka et ses collaborateurs (193) ont inclus 61 patients schizophrènes ambulatoires dans une étude visant à évaluer les interactions entre la qualité de vie et les symptômes cliniques. Le score à la CDSS était négativement corrélé avec le score total à la QLS ($p < 0.05$). Sur les analyses de régression multivariées, les auteurs mettent en évidence que le score à la CDSS représentait un facteur prédictif du score total à la QLS ($p < 0.001$), mais également de trois parmi ses 4 sous-échelles ($p < 0.001$).

Kim, Ann et Kim (194) ont étudié les relations entre le bien-être subjectif et les symptômes dépressifs chez 35 patients schizophrènes hospitalisés. Chez l'ensemble des patients, les résultats mettent en évidence une amélioration significative au cours de l'étude du bien-être subjectif ($p < 0.05$), des symptômes psychotiques ($p < 0.05$), ainsi que des symptômes dépressifs ($p < 0.05$). A l'inclusion, le score de bien-être subjectif présente des corrélations négatives avec le score de symptomatologie dépressive de la PANSS ($p < 0.05$) et le score de la BDI ($p < 0.01$). Après les 8 semaines de traitement, on retrouve également une corrélation négative entre le score obtenu à la SWN et celui obtenu à la BDI ($p < 0.01$), ainsi qu'avec le score de dépression de la PANSS ($p = 0.05$). Les changements observés sur le score de symptomatologie dépressive étaient significativement corrélés avec représentaient le changement sur le score de bien-être subjectif ($p < 0.01$), et en représentaient le seul facteur prédictif ($p < 0.01$).

Schennach-Wolff et ses collaborateurs (29) ont évalué de façon hebdomadaire 249 patients schizophrènes. A l'admission, 36% des patients étaient déprimés selon la CDSS, et parmi eux 23% l'étaient toujours à la fin de l'étude. Les résultats cliniques obtenus montrent une amélioration du bien-être subjectif plus importante chez les patients souffrant de dépression ($p < 0.0001$).

Mauriño et ses collaborateurs (195) ont inclus 97 patients schizophrènes ambulatoires, stabilisés, dans une étude multicentrique. A l'inclusion, 33 patients (34%) étaient considérés comme déprimés. Le score total obtenu à la SWN, ainsi que les scores obtenus pour ses 5 sous-échelles, étaient corrélés inversement avec le score obtenu à la CDSS ($p < 0.0001$), la corrélation la plus forte étant celle existant entre le score total à la SWN et le score à la CDSS. Les scores totaux à la SWN, de même que ceux à ses 5 sous-échelles, montraient une évolution linéaire en opposition avec les taux de sévérité de la symptomatologie dépressive selon la CDSS ($p < 0.001$).

Certaines études se sont spécifiquement intéressées à la qualité de vie des patients présentant un épisode dépressif au cours de leur premier épisode psychotique.

Sim et ses collaborateurs (196) ont été les premiers à publier une étude transversale visant à comparer la qualité de vie subjective des patients présentant un premier épisode schizophrénique selon la présence ou non d'un syndrome dépressif comorbide. Parmi les 66 patients inclus dans l'étude, 11 (16.7%) remplissaient les critères pour une dépression majeure. Les résultats montrent que les patients présentant un épisode dépressif comorbide présentaient une qualité de vie globale moins bonne ($p=0.004$), et que cette corrélation négative se retrouvait dans les domaines de la qualité de vie mesurés par les sous-scores à la WHOQOL-version brève (bien-être physique, $p=0.005$; bien-être psychologique, $p=0.008$; relations sociales, $p=0.008$; environnement, $p=0.007$).

Wegener et ses collaborateurs (197) ont étudié les corrélations entre qualité de vie, symptomatologie psychiatrique et fonctionnement neuropsychologique chez 51 patients ayant présenté un premier épisode psychotique. Les résultats des analyses statistiques montrent que la dépression, la psychopathologie générale et les symptômes négatifs constituaient les principaux facteurs prédictifs, et expliquaient plus de 43% de la variabilité de la qualité de vie. Les auteurs concluent que chez des patients jeunes présentant un premier épisode psychotique, la qualité de vie est plus fortement corrélée au niveau de psychopathologie globale, en particulier à la sévérité de la dépression, qu'au déficit potentiel neuropsychologique.

Cotton et ses collaborateurs (198) ont mené une étude chez 81 patients ayant présenté un premier épisode psychotique, en phase de rémission depuis 4 semaines. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative en termes de qualité de vie entre les patients présentant un trouble psychotique non-affectif, un trouble psychotique affectif ou un trouble psychotique non spécifié. Une dépression était associée à une détérioration du bien-être physique ($p=0.005$) et psychologique ($p=0.006$) sur la WHOQOL-version brève.

Renwick et ses collaborateurs (198) ont inclus 208 patients présentant un premier épisode psychotique dans une étude visant à déterminer l'influence des symptômes dépressifs sur différents domaines de la qualité de vie subjective. Au total, seules les données concernant 146 patients ont pu être utilisées, les autres demeurant incomplètes. Un tiers des patients ($n=47$) présentaient un épisode dépressif significatif (score ≥ 5 à la CDSS). Les auteurs ont mis en évidence une corrélation significative entre la sévérité des symptômes dépressifs et la qualité de vie ($p<0.001$), les patients présentant des symptômes dépressifs plus importants rapportant une qualité de vie moins bonne.

La présence de symptômes dépressifs est donc bien inversement corrélée avec le sentiment de bien-être, et représente le facteur prédictif le plus important de la qualité de vie subjective, en population générale mais plus particulièrement chez les patients schizophrènes. Cette corrélation est retrouvée à différents stades de la pathologie. Par conséquent, l'ensemble de ces résultats confirment que chez les patients schizophrènes, les symptômes dépressifs doivent faire l'objet d'une attention et d'une prise en charge particulières, dans le but d'améliorer leur qualité de vie.

II. Symptomatologie négative et qualité de vie

Dans les études ayant pour objet la qualité de vie des patients schizophrènes, les facteurs prédictifs retrouvés comprennent, outre les symptômes dépressifs, les symptômes schizophréniques, et notamment la symptomatologie négative.

Fitzgerald et ses collaborateurs (183), dans leur étude incluant 174 patients schizophrènes australiens, ont montré que la qualité de vie subjective rapportée par ces patients était corrélée faiblement aux symptômes négatifs ($p=0.01$), et surtout que le score total à la QLS, mesurant la qualité de vie objective, ainsi que l'ensemble de ses sous-scores, étaient significativement corrélés à la symptomatologie négative ($p<0.001$).

Górecka et Czernikiewicz (181) ont étudié les relations entre la qualité de vie et la symptomatologie clinique chez 120 patients schizophrènes stabilisés sur le plan clinique. La qualité de vie objective, évaluée à l'aide de la QLS, était significativement et inversement corrélée à l'intensité des symptômes négatifs.

Karow et ses collaborateurs (186), dans une étude menée chez 84 patients schizophrènes hospitalisés en phase de décompensation aiguë, puis suivis pendant 6 mois après leur sortie, ont retrouvé une corrélation entre la qualité de vie, évaluées à l'aide de la SWN, et les symptômes négatifs, évalués à l'aide de la PANSS.

Tomotake et ses collaborateurs (177), dans une étude menée sur 99 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés, retrouve que les facteurs prédictifs de la qualité de vie varient selon les dimensions objective et subjective, évaluées respectivement par la SQLS et la QLS. Les analyses statistiques montrent que le score de symptomatologie négative constituait le facteur prédictif le plus important du score total de la QLS, ainsi que des scores de chacune des sous-échelles.

Xiang et ses collaborateurs (189) ont étudié les différents facteurs cliniques corrélés à la qualité de vie chez 200 patients schizophrènes, et ont mis en évidence une corrélation significative et inverse entre la présence de symptômes négatifs et la qualité de vie.

Narvaez et ses collaborateurs (191) ont cherché à évaluer les déterminants potentiels de la qualité de vie chez 88 patients ambulatoires présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif, évalués à l'aide de la QOLI. Les résultats montrent une corrélation significative entre le score de qualité de vie objective et le score de symptomatologie négative de la PANSS ($p < 0.001$). Les analyses de régression multiples montrent quant à elles que la symptomatologie négative représente le seul facteur prédictif significatif de la qualité de vie objective ($p < 0.001$).

Dans leur étude (192) portant sur les corrélations entre symptomatologie clinique et qualité de vie, Aki et ses collaborateurs ont inclus 64 patients schizophrènes ambulatoires, et ont mis en évidence que le score de symptomatologie négative de la BPRS représente le seul facteur prédictif du score total à la QLS ($p < 0.001$).

Yamauchi et ses collaborateurs (190) ont inclus 84 patients schizophrènes ambulatoires dans une étude visant à évaluer les relations entre les variables cliniques et les dimensions objective et subjective de la qualité de vie. Les symptômes négatifs étaient corrélés avec certains domaines de la qualité de vie subjective ($p < 0.01$ pour la sous-échelle de motivation de la SQLS) et avec tous les domaines de la qualité de vie objective ($p < 0.001$ pour le score total à la QLS, et $p < 0.01$ pour les 4 sous-échelles). Les analyses de régression ont montré que les facteurs négatifs étaient les facteurs prédictifs les plus importants de la qualité de vie objective ($p < 0.001$ pour le score total à la QLS ainsi que pour 3 des 4 sous-échelles, $p < 0.01$ pour la quatrième sous-échelle).

Une autre étude (199), transversale, incluant 57 patients schizophrènes ambulatoires, a évalué les relations entre symptômes cliniques et qualité de vie. Les scores obtenus à la QLS étaient significativement corrélés à l'intensité des symptômes négatifs.

Ueoka et ses collaborateurs (193) ont évalués les facteurs liés à la qualité de vie chez 61 patients schizophrènes ambulatoires stabilisés. Les résultats mettent en évidence que le score de symptomatologie négative de la PANSS représentait un facteur prédictif indépendant du score total à la QLS ($p < 0.001$), mais également de l'ensemble de ses sous-scores ($p < 0.001$).

Enfin, dans une revue de littérature (178) sur les facteurs liés aux différentes mesures de qualité de vie chez les patients schizophrènes, l'auteur retrouve que les symptômes négatifs semblent fortement liés à une baisse de la qualité de vie objective.

III. Autres facteurs associés à la qualité de vie

A. Troubles cognitifs

Le déficit cognitif constitue une cible principale dans la prise en charge de la schizophrénie, en raison du handicap fonctionnel qu'il engendre, au niveau des activités de la vie courante ou des relations sociales par exemple. Certaines études ont recherché si les troubles cognitifs possédaient un impact sur la qualité de vie des patients.

Dans une étude précédemment citée (185) incluant 163 patients présentant une schizophrénie ou un troubles schizoaffectif, Wetherell et ses collaborateurs ont mis en évidence que la détérioration sur le plan cognitif, mesurée à l'aide d'une échelle d'évaluation spécifique, constituait un facteur prédictif indépendant de la qualité de vie globale ($p=0.011$).

Wegener et ses collaborateurs (197) ont inclus 51 patients ayant présenté un premier épisode psychotique dans une étude portant sur les relations entre la qualité de vie, évaluée à l'aide de la WHOQOL-version brève, les symptômes cliniques et le fonctionnement neuropsychologique. Des analyses en régression multivariées considérant uniquement les données neuropsychologiques montrent que la flexibilité cognitive, la fluence verbale, les compétences verbales ainsi que les capacités d'attention soutenue expliquent près de 28% de la variabilité dans les 4 domaines de la qualité de vie évalués : physique, psychologique, social et environnemental. Cependant, en prenant également en considération les symptômes psychiatriques, les facteurs neuropsychologiques ne représentaient plus des facteurs prédictifs significatifs que pour deux des sous-échelles de qualité de vie précédemment citées (social et environnemental).

Matsui et ses collaborateurs (200) ont mené une étude visant spécifiquement à évaluer les fonctions cognitives des patients schizophrènes et leurs interactions avec la qualité de vie. L'ensemble des participants, 53 patients schizophrènes et 31 sujets contrôles, a complété une batterie de tests neuropsychologiques et la SQLS. En comparaison avec les sujets sains, les patients schizophrènes ont montré de moins bonnes performances sur les tests cognitifs évaluant la mémoire, ainsi que sur un des tests évaluant les fonctions exécutives. Les analyses de régression multivariées ont mis en évidence que les scores obtenus sur les tests neuropsychologiques constituaient des facteurs prédictifs indépendants de la qualité de vie ($p<0.01$).

Yamauchi et ses collaborateurs (190) ont mené une étude sur 84 patients schizophrènes ambulatoires, dont le but était d'évaluer les relations entre différentes variables cliniques et la qualité de vie. Les scores obtenus pour les facteurs cognitifs à la PANSS étaient significativement corrélés au score total obtenu à la QLS ($p < 0.01$) ainsi qu'à trois de ses quatre sous-scores ($p < 0.05$ pour chacun), et également à un des trois sous-scores de la SQLS ($p < 0.05$ pour la sous-échelle symptômes/effets secondaires).

Savilla, Kettler et Galletly (199) ont recherché les corrélations pouvant exister entre les fonctions cognitives, les symptômes cliniques et la qualité de vie chez 57 patients schizophrènes ambulatoires. Ils ont montré que l'importance de la détérioration cognitive était corrélée négativement et significativement avec la qualité de vie, mesurée à l'aide de la QLS. Dans des analyses en régressions multiples, les symptômes cognitifs, associés aux symptômes positifs et négatifs, permettent d'expliquer 57% de la variabilité de la qualité de vie.

Enfin, on retrouve une étude (193) dans laquelle les fonctions cognitives, évaluées à l'aide de la BACS, et la qualité de vie, ont été étudiées chez 61 patients schizophrènes ambulatoires. Les résultats montrent des corrélations positives entre le score total à la BACS ($p < 0.05$), ainsi que le sous-score de mémoire verbale ($p < 0.01$), et le score total à la QLS. Le score de capacités attentionnelles/vitesse de traitement de l'information de la BACS était corrélé positivement avec le score total à la QLS ($p < 0.05$) et avec l'ensemble des sous-scores ($p < 0.05$ pour un des quatre domaines, $p < 0.01$ pour les trois autres). On ne retrouve cependant pas de corrélation entre fonctions cognitives et qualité de vie subjective. Des analyses de régression ont montré que le score de capacités attentionnelles/vitesse de traitement de l'information de la BACS constituait un facteur prédictif indépendant du score total à la QLS ($p < 0.001$), mais qu'il était cependant moins fortement associé à la QLS que le score de symptomatologie négative de la PANSS ou le score à la CDSS.

B. Troubles anxieux

Les symptômes anxieux ont également été évalués en tant que facteurs indépendants par certaines études portant sur la qualité de vie des patients schizophrènes.

Dans une revue de la littérature (188) portant sur les facteurs associés à la qualité de vie chez les patients schizophrènes, Hansson rapporte que les déterminants majeurs de la qualité de vie subjective s'avèrent être les symptômes cliniques psychopathologiques, et spécifiquement les symptômes dépressifs et anxieux.

Wetherell et ses collaborateurs (185) ont analysé des données issues d'une étude menée entre 1992 et 1998, concernant 163 patients présentant une schizophrénie ou un troubles schizoaffectif, évalués à l'aide des sous-échelles de la BSI : anxiété, somatisation, obsessions/compulsions, phobies. Les analyses statistiques réalisées ont mis en évidence que les symptômes anxieux précédemment cités étaient corrélés négativement avec la qualité de vie subjective ($p < 0.01$ pour tous). De plus, sur les analyses de régression multiples, les symptômes anxieux constituent des facteurs prédictifs indépendants de la qualité de vie globale ($p = 0.001$). La proportion de la variabilité de la qualité de vie liée aux symptômes anxieux était plus importante que celle due aux symptômes dépressifs.

Huppert et ses collaborateurs (182) ont évalués les symptômes cliniques de 63 patients schizophrènes ambulatoires à l'aide de la BPRS, et ont recherché leurs relations avec la qualité de vie, évaluée à l'aide de la QOLI. Les résultats montrent une forte corrélation entre les symptômes anxieux et la qualité de vie objective globale ($p < 0.01$), ainsi qu'avec les sous-scores des items concernant les activités quotidiennes ($p < 0.001$), la famille ($p < 0.001$), la santé ($p < 0.01$) et les relations sociales ($p < 0.01$). Ces corrélations persistent après ajustement pour les facteurs confondants (symptômes positifs, négatifs, dépressifs), l'anxiété étant significativement corrélée avec la quantité de symptômes positifs et négatifs.

Une autre étude (186) réalisée sur 84 patients schizophrènes a montré que l'anxiété était le symptôme le plus fortement corrélé à la qualité de vie globale ainsi qu'à ses différents domaines, au cours d'une hospitalisation pour décompensation aiguë comme lors du suivi ambulatoire chez les mêmes patients stabilisés, 6 mois après leur sortie.

Enfin, Xiang et ses collaborateurs (189) ont inclus 200 patients schizophrènes ambulatoires dans une étude visant à évaluer les relations entre les facteurs cliniques et la qualité de vie. Les auteurs rapportent des résultats montrant une corrélation significative entre les symptômes anxieux et la qualité de vie. Cependant, les analyses de régression multiples ne permettent pas de montrer l'indépendance des symptômes anxieux en tant que facteurs prédictifs de la qualité de vie, au contraire des symptômes dépressifs.

IV. Effets des antidépresseurs sur la qualité de vie

On ne retrouve que peu de données relatives à l'efficacité directe des antidépresseurs sur l'amélioration de la qualité de vie chez les patients schizophrènes.

Les deux études retrouvées portent sur l'utilisation du citalopram. Dans la première (201), Salokangas et ses collaborateurs ont inclus 90 patients ambulatoires présentant une schizophrénie chronique stabilisée sous traitement neuroleptique, qui ont été répartis par randomisation entre un groupe recevant du citalopram (n=45) et un groupe recevant un placebo (n=45), pour une durée totale de 12 semaines. Les résultats montrent une amélioration significative de la qualité de vie subjective chez les patients traités par citalopram. La seconde (9) est une étude randomisée contrôlée au cours de laquelle 198 patients, présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif, ont été répartis entre un traitement adjuvant par citalopram ou un placebo, en association avec leur traitement habituel antipsychotique. Les résultats mettent en évidence une amélioration de la qualité de vie, mesurée à l'aide de la QLS, significativement plus importante chez les patients recevant le citalopram (p=0.046).

Beaucoup de résultats issus d'études variées permettent de conclure à une corrélation importante entre la présence de symptômes dépressifs et la baisse de la qualité de vie subjective chez les patients présentant un trouble schizophrénique (182,183,185–187,189,190). Ces conclusions ont été reprises par des revues (178,188) et méta-analyses (180) de la littérature. Cette corrélation se retrouve à divers stades d'évolution de la pathologie, y compris lors du premier épisode psychotique (196–198,202).

Les symptômes anxieux sont également corrélés à la qualité de vie subjective (185), objective (182), et globale (186,189).

L'intensité de la symptomatologie dépressive constitue le facteur le plus important expliquant les variations observées lors de l'évaluation de la qualité de vie par les patients (177,191–193,195) ; elle expliquerait entre 5 et 20% de la variabilité de la qualité de vie subjective (180,184). La variabilité de la qualité de vie globale liée aux symptômes anxieux serait supérieure à celle expliquée par les symptômes dépressifs (185), mais les avis des différents auteurs divergent quant à l'indépendance des troubles anxieux en tant que facteurs prédictifs de la qualité de vie.

L'amélioration de la symptomatologie dépressive permet une amélioration de la qualité de vie subjective (194,195). Les traitements antidépresseurs, en diminuant la symptomatologie dépressive, ou anxieuse, possèdent donc bien un effet bénéfique sur la qualité de vie.

La symptomatologie négative fréquemment observée chez les patients schizophrènes est quant à elle fortement corrélée à l'évaluation objective de la qualité de vie (178,181,183,186,189,199), elle en constitue même le facteur prédictif le plus important (177,190–193).

La détérioration sur le plan cognitif de beaucoup de patients schizophrènes est également corrélée négativement avec la qualité de vie objective (190,193,199). Elle représente elle aussi un facteur prédictif indépendant de la qualité de vie globale (185,197,200).

Les antidépresseurs possédant un effet sur les symptômes négatifs et/ou cognitifs de la schizophrénie sont donc susceptibles d'améliorer la qualité de vie des patients schizophrènes également par ces biais.

La dépression, la psychopathologie générale et les symptômes négatifs peuvent ensemble expliquer près de 43% de la variabilité de la qualité de vie globale (197). Les symptômes cognitifs, associés aux symptômes positifs et négatifs, permettent quant à eux d'expliquer 57% de la variabilité de la qualité de vie (199). On voit donc bien l'importance que peuvent représenter les symptômes dépressifs, négatifs, ou cognitifs, dans l'évaluation de la qualité de vie des patients schizophrènes.

Malgré le manque de données concernant l'efficacité directe des antidépresseurs sur l'amélioration de la qualité de vie des patients schizophrènes, on peut estimer que par le biais de l'amélioration des symptômes dépressifs, négatifs ou cognitifs, ils peuvent contribuer à l'amélioration de la qualité de vie.

CHAPITRE 6. ANTIPSYCHOTIQUES ET AUTRES TRAITEMENTS DANS LA DÉPRESSION CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES

I. Antipsychotiques

A. Effet dysphorique des antipsychotiques

Les troubles de l'humeur apparaissant lors des phases de rémission chez les patients schizophrènes peuvent être considérés comme des symptômes faisant partie intégrante de la pathologie, dans le cadre d'une dépression postpsychotique, ou comme des effets pharmacologiques induits secondaires à l'utilisation des traitements antipsychotiques.

Dans les 48 heures suivant une prise inaugurale de traitement antipsychotique, on peut constater une réaction thymique dépressive, nommée par de nombreux auteurs réponse dysphorique initiale, dont la prévalence est estimée à 30% (203). Il existe actuellement 3 échelles permettant de mesurer cette réponse (Neuroleptic Dysphoria Scale, Dysphoric Response Index, Drug Attitude Inventory), mais les débats persistent malgré tout en ce qui concerne sa définition, son évaluation, de même que ses origines. En effet, plusieurs hypothèses étiologiques sont discutées, parmi lesquelles une réaction subjective négative aux effets secondaires extrapyramidaux, les effets dépressogènes directs de certains traitements antipsychotiques, ou encore la disparition d'un tableau délirant qui pouvait masquer ou protéger d'une dépression sous-jacente (204).

Certaines études, anciennes, ont publié des conclusions allant à l'encontre de l'implication des traitements antipsychotiques dans l'apparition d'une réponse dysphorique. La dépression postpsychotique apparaissant après l'utilisation de ces traitements ferait partie intégrante de la pathologie sous-jacente et ne serait donc pas due à un effet secondaire du traitement (205). Roy (206) a comparé 18 patients schizophrènes chroniques ambulatoires, présentant un épisode dépressif majeur, avec 18 autres non déprimés, considérés comme sujets contrôles. Il n'y avait pas de différence significative de posologies quotidiennes moyennes d'antipsychotiques en équivalent-chlorpromazine entre les deux groupes de patients. Hogarty et Munetz (207) ont étudié des patients schizophrènes dans les 2 mois suivant leur sortie

d'hospitalisation, qu'ils ont classés selon la présence ou non d'une symptomatologie dépressive. L'ensemble de l'échantillon a été réparti par randomisation entre un traitement par chlorpromazine et un placebo, pour une durée de 4 mois. Parmi les patients schizophrènes déprimés, les auteurs ne retrouvent pas d'argument pour une contribution du traitement à la symptomatologie dépressive, ni pour une corrélation entre symptomatologie dépressive et symptômes extrapyramidaux. On retrouve une proportion identique de patients non déprimés à l'inclusion ayant développé une dépression postpsychotique sous traitement neuroleptique et sous placebo.

Les résultats précédemment cités vont donc à l'encontre d'un lien de causalité entre traitement antipsychotique et symptomatologie dépressive. Cependant, plusieurs études ont obtenu des résultats opposés.

Bandelow et ses collaborateurs (208) ont étudié la présence de symptômes dépressifs chez 364 patients schizophrènes ambulatoires, suivis pendant 2 ans, ayant été répartis par randomisation entre trois stratégies thérapeutiques différentes : un traitement continu par antipsychotique, un traitement intermittent avec interventions de crise, et un traitement intermittent avec interventions précoces. Les comparaisons réalisées entre les patients ayant reçu des antipsychotiques au cours de l'étude et ceux n'en ayant pas reçu ont mis en évidence des scores de dépression significativement plus élevés dans le groupe traité par antipsychotiques. En outre, la présence d'une dépression était corrélée à la présence d'une symptomatologie extrapyramidale.

Dans une étude de cohorte (209) ayant suivi de façon prospective l'évolution pendant 4 ans de 75 patients schizophrènes, on constate l'apparition d'un épisode dépressif majeur chez 30% d'entre eux. Les patients schizophrènes recevant des antipsychotiques étaient significativement plus enclins à présenter une dépression que ceux n'en ayant pas reçu. On retrouve également un lien fort entre la prise d'un traitement antipsychotique et la présence d'une anhédonie. Cependant, les épisodes dépressifs retrouvés n'étaient pas tous corrélés à la présence d'une akinésie, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle les syndromes dépressifs seraient uniquement liés à la symptomatologie extrapyramidale.

Un autre article (210) relate l'apparition de symptômes dysphoriques chez 51 volontaires sains, inclus dans deux études successives, et ayant reçu de l'halopéridol (5mg/jour). Les auteurs mettent en évidence l'apparition d'une symptomatologie dysphorique chez environ 40% des sujets, dans les deux études. En ce qui concerne les symptômes extrapyramidaux, on

retrouve une akathisie chez 8% des participants dans la première étude, et 16% dans la seconde, de façon transitoire.

Gervin et ses collaborateurs (211) ont étudié les corrélations entre les symptômes extrapyramidaux et la réaction dysphorique présentée par les patients recevant des antipsychotiques. Parmi les 50 patients schizophrènes inclus, 28 présentaient des symptômes extrapyramidaux. Les études statistiques ont mis en évidence une corrélation significative entre la présence de ces symptômes extrapyramidaux et la réponse dysphorique ($p=0.05$).

Ce tableau de réponse dysphorique se retrouve principalement avec les antipsychotiques de première génération, et serait lié à l'intensité du blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 striataux. En effet, Bressan et ses collaborateurs (212) ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux d'occupation des récepteurs D_2 striataux et le sous-score de dépression à la BPRS ($p=0.025$) chez 18 patients schizophrènes traités par antipsychotiques de première génération. De plus, une revue de littérature (203) retrouve que de façon globale, les patients traités par antipsychotiques atypiques expérimentent moins souvent et moins sévèrement de réponse dysphorique que ceux traités par antipsychotiques conventionnels.

Deux articles récents rapportent cependant des cas de symptomatologie dépressive associée à un traitement par antipsychotique de seconde génération. Le premier (213) concerne un patient schizophrène, ayant reçu un traitement par quétiapine, et ayant développé une symptomatologie dépressive modérée. Selon les auteurs, il s'agit du premier cas de dépression associée à la quétiapine décrit. Le second (214) décrit trois cas de dépressions associées à un traitement par ziprasidone, chez des patients traités pour une schizophrénie et n'ayant pas d'antécédents connus de syndrome dépressif. Ces différents cas montrent que les antipsychotiques atypiques peuvent également être impliqués dans la genèse d'une symptomatologie dysphorique chez des patients schizophrènes. Ces résultats sont intrigants, étant donné que ces traitements ont par ailleurs démontré une action antidépressive.

B. Efficacité antidépressive des antipsychotiques

Certains auteurs ont publié des résultats allant à l'encontre d'une possible activité antidépressive des neuroleptiques. Alfredsson et ses collaborateurs (215) ont mis en évidence une amélioration d'autant moins importante des symptômes dépressifs, présents avant l'instauration du traitement chez des patients schizophrènes, que les concentrations sériques en antipsychotiques (sulpiride, 800mg/jour, ou chlorpromazine, 400mg/jour) étaient élevées. De plus, certains résultats (216) ne retrouvant pas d'efficacité supérieure de l'association d'un antipsychotique avec un antidépresseur en comparaison avec un antidépresseur seul, dans le traitement des dépressions majeures, ne plaident pas en faveur de cette association, aux vues des effets secondaires potentiels liés à l'association de deux traitements psychotropes.

Une méta-analyse récente (217) a repris les résultats de 10 études contrôlées randomisées, incluant un total de 548 patients, portant sur le traitement de la dépression avec caractéristiques psychotique. Les résultats ne mettent pas en évidence de preuve concluante que l'association d'un antidépresseur et d'un antipsychotique soit plus efficace qu'un antidépresseur seul (RR=1.44, IC95 [0.86-2.41]), mais cette association s'avère plus efficace qu'un antipsychotique seul (RR=1.92 [1.32-2.80]).

Cependant, pour un grand nombre d'auteurs, l'hypothèse principale est que les symptômes dépressifs existeraient avant l'instauration du traitement antipsychotique, et donc qu'ils s'amélioreraient sous traitement.

Sur le plan historique, le premier antidépresseur tricyclique, l'imipramine, a été découvert en tant qu'alternative à la chlorpromazine, un des premiers neuroleptiques. L'efficacité des antipsychotiques conventionnels dans la dépression est une question relativement ancienne. En 1982, Robertson et Trimble (205) publient une revue de la littérature sur l'utilisation des neuroleptiques dits sédatifs comme traitements antidépresseurs, incluant 34 études, toutes suivant un protocole en double aveugle. Ils concluent que certains neuroleptiques possèdent des propriétés antidépressives. Leurs principaux avantages en comparaison avec les antidépresseurs tricycliques sont leur rapidité d'action et la relativement faible incidence des effets secondaires qu'ils sont susceptibles de provoquer.

Gruber et Cole (218) ont quant à eux publié un article traitant de l'activité antidépressive du flupenthixol. Ils décrivent eux aussi des avantages à l'utilisation de ce neuroleptique en comparaison avec les antidépresseurs : sa sécurité d'utilisation, que ce soit lors d'un

dépassement de posologie ou en association avec d'autres traitements, son faible risque de dépendance, sa rapidité d'action, et sa disponibilité en forme retard. Son activité antipsychotique en fait un traitement de choix selon les auteurs dans la prise en charge des troubles de l'humeur chez les patients schizophrènes.

Une revue de littérature (37) portant sur le traitement des patients présentant une schizophrénie avec symptômes thymiques associés ou un trouble schizoaffectif a sélectionné 33 études menées en double aveugle. Les auteurs retrouvent que les antipsychotiques seuls se montrent aussi efficaces que les associations avec les antidépresseurs.

Les antipsychotiques dits de seconde génération ont ensuite modifié le concept de dépression se manifestant au cours de la schizophrénie, et ce pour plusieurs raisons :

- ils présentent moins d'effets secondaires extrapyramidaux, et sont donc moins à même de provoquer une akinésie ou une akathisie, principaux diagnostics différentiels de la dépression au cours de la schizophrénie ;
- leur activité thérapeutique ne dépend pas exclusivement d'un blocage dopaminergique, ils échappent donc théoriquement à l'effet dysphorique induit par ce mécanisme ;
- ils sont reconnus comme étant plus efficaces dans le traitement des symptômes négatifs.

Il est possible que les antipsychotiques atypiques possèdent également une activité antidépressive intrinsèque (8). Plusieurs études contrôlées retrouvent en effet des taux de dépression ou de syndromes dépressifs plus faibles chez les patients recevant un traitement par antipsychotiques atypiques, et des études prospectives randomisées ont même montré un spectre d'activité antidépressive pour l'olanzapine (219), la rispéridone (220), la ziprasidone (221). Les antipsychotiques atypiques en monothérapie, ainsi qu'en association avec un antidépresseur, ont d'autre part démontré une efficacité dans le traitement des dépressions dites psychotiques, mais avec un faible niveau de preuve (études ouvertes, études de cas). Des études ont également permis de démontrer l'efficacité d'une association antidépresseur/antipsychotique atypique dans le traitement des dépressions qualifiées de résistantes (échec de deux monothérapies par antidépresseur bien menées) (216). De plus, le profil d'action pharmacologique des antipsychotiques atypiques semble compatible avec une possible activité antidépressive (par le biais des systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques).

Mauri et ses collaborateurs (222) ont mené une étude rétrospective, observationnelle, afin de comparer les effets de différents antipsychotiques, conventionnels et atypiques, sur les

symptômes dépressifs chez des patients schizophrènes. Ils ont inclus 222 sujets schizophrènes, présentant une décompensation aiguë de leur symptomatologie, traités pendant 6 semaines par divers antipsychotiques (fluphénazine decanoate, halopéridol decanoate, halopéridol, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone ou sulpiride) en monothérapie. La symptomatologie dépressive était évaluée à l'aide des items « humeur dépressive » et « sentiment de culpabilité » de la BPRS. On constate une amélioration de la symptomatologie dépressive avec l'ensemble des traitements, mais statistiquement significative ($p < 0.05$) seulement dans les groupes traités par fluphénazine decanoate, halopéridol, olanzapine, rispéridone et sulpiride. L'amélioration de la symptomatologie dépressive était significativement corrélée avec la sévérité du tableau psychotique initial ($p < 0.001$) et avec son amélioration ($p < 0.001$), évaluées par le score total à la BPRS. Ces résultats montrent que la classe des antipsychotiques atypiques ne semble pas plus efficace que celle des antipsychotiques conventionnels pour le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes.

Furtado et Srihari (223) ont effectué une revue de la littérature, en sélectionnant des études cliniques randomisées portant sur les antipsychotiques atypiques utilisés uniquement chez des patients présentant de façon concomitante une dépression et une schizophrénie, dans le but d'examiner leurs effets sur les symptômes dépressifs en comparaison avec les antipsychotiques conventionnels et/ou un placebo. Les auteurs concluent qu'il existe trop peu de données, certaines étant de plus contradictoires, pour pouvoir émettre des recommandations permettant de guider la pratique clinique quotidienne.

Komossa et ses collaborateurs (224) ont réalisé une méta-analyse dans le but d'évaluer les effets des antipsychotiques de seconde génération (seuls ou en association), en comparaison avec un placebo ou un antidépresseur, chez des patients présentant un épisode dépressif majeur ou un trouble dysthymique. Un total de 28 études, incluant 8487 patients, ont été sélectionnées, portant sur 5 antipsychotiques : l'amisulpride, l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone :

- 3 études ($n=1092$) évaluaient un traitement adjuvant par aripiprazole dans les épisodes dépressifs majeurs. L'ensemble des résultats, en termes de patients répondeurs ($OR=0.48$ [$0.37 ; 0.63$]) ou de diminution du score à la MADRS, étaient en faveur d'un bénéfice pour l'aripiprazole, mais mettaient également en évidence une incidence plus importante d'effets secondaires (prise de poids, symptômes extrapyramidaux).

- 7 études (n=1754) concernaient l'olanzapine, et mettaient en évidence une diminution des symptômes dépressifs sans différence significative avec les antidépresseurs. On retrouve également une majoration des effets secondaires (prise de poids, hyperprolactinémie).
- 7 études (n=3414) ont montré que la quétiapine, en monothérapie (OR=0.52 [0.41 ; 0.66]) et en tant que traitement adjuvant (OR=0.68 [0.52 ; 0.90]), permettait une diminution significative des symptômes dépressifs en comparaison avec le placebo, en induisant cependant plus de sédation.
- 4 études (n=637) concernaient la rispéridone utilisée en association avec un antidépresseur. La proportion de patients répondeurs au traitement était supérieure avec la rispéridone (OR=0.57 [0.36 ; 0.89]), mais là également les effets secondaires retrouvés étaient une hyperprolactinémie et une prise de poids.
- enfin, 5 études (n=1313) concernaient l'utilisation de l'amisulpride pour le traitement de la dysthymie. Les résultats montrent des effets bénéfiques supérieurs à ceux des antidépresseurs et du placebo, mais la tolérance était mauvaise.

Kjelby et ses collaborateurs (225) ont mené une étude randomisée de 24 mois sur l'efficacité antidépressive des antipsychotiques atypiques, indépendamment de l'industrie pharmaceutique. Des patients schizophrènes (n=226), hospitalisés pour une décompensation psychotique, ont été randomisés pour recevoir un traitement par olanzapine, quétiapine, rispéridone ou ziprasidone. Les symptômes dépressifs étaient évalués à l'aide de la sous-échelle de dépression de la PANSS, et de la CDSS, dont les scores étaient fortement corrélés ($p < 0.01$). Les auteurs mettent en évidence un « effet-temps » significatif, avec une diminution progressive et constante des symptômes dépressifs chez l'ensemble des patients au cours de l'étude. On ne retrouve cependant pas de différence significative entre les différents antipsychotiques sur la diminution des scores à la PANSS-dépression ou à la CDSS. Les auteurs concluent donc que leurs résultats ne leur permettent pas de faire de recommandations quant au choix d'un antipsychotique atypique dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients psychotiques. Etant donnée l'absence de groupe placebo contrôle, il semble cependant difficile de porter des conclusions quant à l'efficacité antidépressive intrinsèque des antipsychotiques.

Afin de vérifier cette hypothèse d'une activité antidépressive intrinsèque des antipsychotiques atypiques, Kim et ses collaborateurs (194) ont étudié l'évolution des symptômes dépressifs lors d'un traitement par antipsychotiques atypiques chez 35 patients schizophrènes

hospitalisés. Les évaluations cliniques ont été réalisées avant et 8 semaines après l'introduction d'un nouveau traitement par antipsychotique atypique, choisi par le praticien référent (rispéridone, n=13 ; clozapine, n=10 ; amisulpride, n=5 ; olanzapine, n=4 ; quétiapine, n=3). Les résultats montrent une amélioration globale significative des symptômes psychotiques ($p<0.05$), ainsi que des symptômes dépressifs ($p<0.05$).

Des données issues de l'étude CATIE (226), menée entre 2001 et 2004, ont été utilisées par Addington et ses collaborateurs (227) afin d'évaluer les effets de la perchénazine et des antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone) sur les épisodes dépressifs survenant au cours de la schizophrénie. Les 1460 patients inclus, suivis pendant 18 mois, ont été évalués à l'aide de la CDSS, pour laquelle un score au moins égal à 6 a été retenu pour définir un épisode dépressif majeur. Les résultats mettent en évidence une amélioration significative de la symptomatologie dépressive avec l'ensemble des antipsychotiques mais sans différence significative entre les différents traitements. Dans les analyses en sous-groupes, la quétiapine se montre supérieure à la rispéridone chez les patients présentant un épisode dépressif majeur lors de l'inclusion ($p=0.0056$). Ces résultats sont donc insuffisants pour permettre de faire des recommandations pour la pratique clinique selon les auteurs. Cependant, on ne retrouve pas dans cette étude de données concernant l'évaluation de la symptomatologie négative, ni des symptômes extrapyramidaux (akinésie). Or, l'amélioration des symptômes dépressifs est fréquemment liée à celle de l'akinésie ou de la symptomatologie négative (228). Ces résultats ne permettent donc pas de conclure sur l'activité antidépressive intrinsèque des antipsychotiques.

Trois antipsychotiques atypiques, l'aripiprazole, la quétiapine et l'olanzapine, ont toutefois reçu les autorisations de mise sur le marché aux Etats-Unis en tant que traitements adjuvants aux antidépresseurs pour les dépressions majeures résistantes.

1. Amisulpride (Solian®) et sulpiride (Dogmatil®)

Une première étude (215) a comparé l'efficacité du sulpiride (800mg/jour) à celle de la chlorpromazine (400mg/jour) sur les symptômes dépressifs présentés par 50 patients schizophrènes en phase de décompensation psychotique. Les symptômes dépressifs étaient présents avant l'instauration du traitement antipsychotique, et se sont progressivement

améliorés au cours des 8 semaines de traitement, parallèlement aux symptômes psychotiques, dans les deux groupes. Cependant, cette amélioration de la symptomatologie dépressive était significativement plus rapide chez les patients recevant du sulpiride, en comparaison avec la chlorpromazine.

Les études suivantes concernent l'amisulpride, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃, agissant préférentiellement sur les récepteurs présynaptiques à faibles doses, augmentant ainsi la transmission dopaminergique.

Dans une étude multicentrique sur 3 mois (229), 323 patients présentant une dysthymie ont reçu de l'amisulpride (50mg/jour), de l'amineptine (200mg/jour) ou un placebo. L'amisulpride, de même que l'amineptine, ont montré une efficacité deux fois supérieure à celle du placebo pour l'amélioration du score à la MADRS ($p < 0.0001$). Cependant, les effets secondaires de type endocriniens étaient fréquents chez les patients traités par amisulpride, notamment chez les femmes. Les résultats sont donc en faveur d'une efficacité de l'amisulpride sur les symptômes dépressifs de la dysthymie.

L'amisulpride (50mg/jour) a également été comparé à la sertraline (50-100mg/jour) dans une étude (230) de 12 semaines, en double aveugle, incluant 313 patients ambulatoires présentant un trouble dysthymique selon le DSM-IV. La proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 50% du score total à la HDRS) était supérieure dans le groupe amisulpride après 4 semaines (63% contre 50% dans le groupe sertraline, $p < 0.02$) et 8 semaines (82% contre 69%, $p < 0.009$). Le temps nécessaire pour obtenir une réponse initiale (diminution d'au moins 25% du score total à l'HDRS) et celui nécessaire pour atteindre une efficacité clinique (diminution d'au moins 50% du score total à l'HDRS) étaient significativement plus courts avec l'amisulpride ($p < 0.0033$ et $p < 0.0080$, respectivement). L'efficacité des deux traitements était équivalente à la fin de l'étude. On ne retrouve pas plus d'effets indésirables chez les patients recevant de l'amisulpride, en comparaison avec la sertraline.

Dans une dernière étude (231), randomisée, en double aveugle, l'efficacité de l'amisulpride (50mg/jour) dans les troubles dépressifs a été comparée à celle de la paroxétine (20mg/jour) chez 272 patients présentant une dépression majeure, et dont le score à l'HDRS était au moins égal à 18 au moment de l'inclusion. Les résultats obtenus ne mettent pas en évidence de différence significative entre les traitements, la proportion de répondeurs (définie par une diminution d'au moins 50% du score à l'HDRS au cours des 8 semaines de l'étude) étant comparable entre les deux groupes.

2. Rispéridone (Risperdal®)

On retrouve plusieurs études anciennes concernant l'efficacité antidépressive de la rispéridone en monothérapie. Une première étude ouverte (232) a inclus 10 patients présentant un troubles schizoaffectif de type dépressif ou un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotique, qui ont reçu de la rispéridone (2-10mg/jour) pendant 6 semaines. Les évaluations cliniques ont mis en évidence une amélioration significative des symptômes dépressifs pour 7 des 10 patients inclus. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets secondaires, même si 2 patients ont développé des symptômes extrapyramidaux. Les propriétés antidépressives de la rispéridone montrées dans cette étude pilote nécessitaient d'être confirmées au moyen d'études contrôlées en double aveugle. Dans un article (45) traitant de la prise en charge des troubles thymiques chez les patients schizophrènes, Azorin positionne la rispéridone comme une bonne option thérapeutique, estimant qu'elle a pu se montrer plus efficace que l'halopéridol dans ce contexte. Là encore, il pondère ses propos en estimant que des études contrôlées, menées à plus long terme, en double aveugle, sont nécessaires pour confirmer cette efficacité antidépressive.

On retrouve une étude en double aveugle (233), d'une durée de 6 semaines, ayant comparé les effets de la rispéridone à ceux de l'association halopéridol+amitriptyline chez des patients présentant à la fois des symptômes psychotiques et dépressifs, dans le cadre soit d'un trouble schizoaffectif de type dépressif, soit d'une dépression majeure avec caractéristiques psychotiques, soit d'une schizophrénie avec symptomatologie dépressive associée. Les auteurs ont inclus initialement 123 patients, mais seulement 98 (47 dans le groupe rispéridone, 51 dans le groupe halopéridol+amitriptyline) ont terminé au moins 3 semaines de traitement, permettant d'obtenir des résultats analysables. On retrouve une forte diminution des symptômes dépressifs au cours de l'étude pour l'ensemble des patients (diminution de 37% du score à la BPRS et de 51% du score à la BRMS dans le groupe rispéridone, et de 51% et 70% des scores respectifs dans le groupe halopéridol+amitriptyline). L'amélioration de la symptomatologie dépressive était toutefois significativement plus importante chez les patients recevant l'halopéridol associé à l'amitriptyline que chez les patients recevant la rispéridone ($p < 0.01$). Cependant, sur les analyses en sous-groupes, on ne met en effet pas en évidence de différence significative entre la rispéridone et l'association halopéridol+amitriptyline dans

l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez les patients présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif.

Nowakowska et ses collaborateurs (220) ont testé expérimentalement l'efficacité antidépressive de la rispéridone chez des rats, qu'ils ont comparée à celle de l'halopéridol. Les résultats obtenus montrent une diminution de la symptomatologie dépressive après 7 jours de traitement par rispéridone ($p < 0.05$). Cette amélioration n'est pas retrouvée chez les rats ayant reçu de l'halopéridol.

La rispéridone a également été étudiée en tant que traitement adjuvant aux antidépresseurs. Dans une étude pilote (234), 8 patients présentant une dépression majeure sans caractéristiques psychotiques, non répondeurs au traitement antidépresseur en monothérapie, ont reçu un traitement adjuvant par rispéridone. Les scores à l'HDRS se sont améliorés au cours de la semaine ayant suivi l'introduction de la rispéridone, qui a également montré un effet bénéfique sur les troubles du sommeil. La rispéridone semblerait donc pouvoir constituer un traitement adjuvant aux ISRS bénéfique pour la prise en charge des dépressions considérées comme résistantes. Owenby et ses collaborateurs (235) ont effectué une revue de la littérature concernant l'efficacité de la rispéridone comme traitement adjuvant chez des patients présentant un épisode dépressif majeur ayant répondu partiellement à une monothérapie par antidépresseur. Les résultats, issus de 4 études cliniques et de la sous-analyse d'une cinquième étude, ont montré qu'un traitement adjuvant par rispéridone pouvait se montrer efficace et être bien toléré à de faibles posologies (0.25 à 2mg/jour). En effet, on retrouve dans l'ensemble des études une amélioration sur les différentes échelles d'évaluation standardisées de la symptomatologie dépressive. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés étaient les céphalées, ainsi que la sécheresse buccale et l'augmentation de l'appétit. Les auteurs concluent que les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique du traitement adjuvant par rispéridone pour les dépressions résistantes, mais l'efficacité et la tolérance à long terme n'ont cependant pas été évaluées.

Une seule étude (236) a évalué les bénéfices à long terme d'une association de la rispéridone avec un ISRS dans le traitement des dépressions résistantes. Cette étude a été menée en 3 phases successives. Les deux premières phases, ouvertes, duraient de 4 à 6 semaines chacune, et consistaient en une monothérapie initiale par citalopram ($n=489$), puis dans un second temps en l'ajout de rispéridone (0.25 à 2.0mg/jour) chez les patients non-répondeurs ($n=386$),

c'est-à-dire ayant présenté une baisse inférieure à 50% de leur score à l'HAM-D-17 à l'issue de la première phase. Enfin, la troisième phase, en double aveugle, durait 24 semaines, et consistait en une poursuite de la rispéridone ou son remplacement par un placebo, après randomisation, pour les patients considérés en rémission (n=241), c'est-à-dire ayant présenté un score à l'HAM-D-17 inférieur ou égal à 7 à l'issue de la seconde phase. La durée moyenne précédant une rechute au cours de la troisième phase était de 102 jours avec le traitement adjuvant par rispéridone, et 85 jours avec le placebo (NS). Les taux de rechute étaient de 53.3% et 54.6%, respectivement. Dans une analyse réalisée à posteriori sur les patients considérés comme totalement non-répondeurs au citalopram (<25% de baisse du score à l'HAM-D-17), le temps moyen avant une rechute était de 97 jours avec le traitement adjuvant par rispéridone, et de 56 jours avec le placebo (p=0.05) ; les taux de rechute étaient de 56.1% et 64.1%, respectivement (p<0.05). Les bénéfices à long terme du traitement adjuvant par rispéridone n'ont donc pu être démontrés que sur un sous-groupe de patients, et pas sur l'échantillon total.

3. Ziprasidone

Deux études concernent la ziprasidone en monothérapie chez des patients schizophrènes présentant une décompensation aiguë de leur pathologie. Il s'agit d'un antipsychotique de seconde génération, présentant une activité agoniste forte pour les récepteurs 5-HT_{1A}, non commercialisé en France. La première (221), contrôlée, randomisée, en double aveugle, incluait 139 patients recevant soit un traitement par ziprasidone (40 à 120mg/jour), soit un placebo, pendant 4 semaines. Les résultats montrent une amélioration de la symptomatologie dépressive, évaluée par le sous-score de dépression de la BPRS, chez les patients recevant de la ziprasidone, cette amélioration n'étant significative que pour la posologie de 120mg/jour (p<0.05). Dans la seconde étude (237), les patients inclus ont été randomisés entre un traitement par ziprasidone (80mg/jour, n=106 ou 160mg/jour, n=104), ou un placebo (n=92), pour une durée de 6 semaines. Parmi les patients présentant une dépression majeure au moment de l'inclusion (score total à la MADRS≥14), on met en évidence une amélioration significative des symptômes dépressifs dans le groupe traité par ziprasidone à la posologie de 160mg/jour (p<0.05) en comparaison avec le placebo. La fréquence des effets secondaires n'était pas significativement différente entre les différents groupes. Ces deux études sont donc en faveur d'une efficacité antidépressive de la ziprasidone chez les patients schizophrènes en

phase de décompensation psychotique aiguë. Ces résultats demandent à être répliqués également chez des patients en dehors d'une phase de décompensation.

On retrouve également deux autres études, plus récentes, concernant la ziprasidone en tant que traitement adjuvant aux antidépresseurs.

Une étude ouverte (238) a inclus 20 patients souffrant de dépression majeure n'ayant pas présenté d'amélioration clinique significative malgré un traitement bien mené par ISRS. Ils ont reçu pendant 6 semaines un traitement par ziprasidone en association avec leur traitement antidépresseur. Treize patients (65.0%) ont terminé l'étude, parmi lesquels 8 (61.5%) ont été considérés comme répondeurs, leur score à l'HAM-D-17 ayant diminué d'au moins 50% ; une analyse en ITT retrouve une proportion de répondeurs de 50%. Cinq patients ont été considérés en rémission (38.5%) ; en ITT, on retrouve une proportion de patients en rémission de 25%. Ces résultats sont cependant d'une portée limitée en raison de la faible taille de l'échantillon et de la grande proportion de patients n'ayant pas terminé l'étude.

Dunner et ses collaborateurs (239) ont quant à eux étudié un échantillon de patients (n=64) présentant les mêmes caractéristiques, à savoir un épisode dépressif majeur résistant au traitement par ISRS, qu'ils ont inclus dans une étude de 8 semaines et randomisés entre 3 groupes de traitement : sertraline en monothérapie (100-200mg/jour) (n=21), sertraline (100-200mg/jour) en association avec la ziprasidone (80mg/jour) (n=23), ou sertraline (100-200mg/jour) en association avec la ziprasidone (160mg/jour) (n=20). Les résultats mettent en évidence une amélioration des scores à la MADRS supérieure chez les patients recevant un traitement adjuvant par ziprasidone en comparaison avec une monothérapie par sertraline, cette amélioration étant plus importante lorsque la ziprasidone est donnée à la posologie de 160mg/jour (NS). De même, on retrouve une proportion de patients répondeurs plus importante chez les patients recevant de la ziprasidone à 160mg/jour (32%) et à 80mg/jour (19%) que chez les patients recevant de la sertraline en monothérapie (10%) (NS). La ziprasidone était bien tolérée sur le plan clinique et biologique.

4. Clozapine (Leponex®)

On ne retrouve que peu de données concernant l'utilisation de la clozapine chez des patients présentant des symptômes dépressifs, la plupart des articles relatant des observations cliniques de patients présentant une dépression majeure avec symptômes psychotiques résistante au

traitement antidépresseur. Un premier article (240) rapporte le cas d'un patient de 40 ans, présentant un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques, persistant malgré plusieurs traitements successifs par antidépresseurs. Le recours à l'électroconvulsivothérapie n'avait pas non plus permis d'obtenir une évolution satisfaisante. Après introduction d'un traitement par clozapine, les auteurs rapportent une amélioration de la symptomatologie dépressive et une disparition des symptômes psychotiques. Ce premier cas clinique permet de poser l'hypothèse d'une efficacité de la clozapine dans le traitement des épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques résistants aux traitements conventionnels.

Azorin (45), après avoir menée une étude de la littérature concernant l'utilisation des traitements antipsychotiques dans les épisodes dépressifs, conclue que la clozapine serait au moins aussi efficace que les antipsychotiques conventionnels, voire leur serait supérieure, pour le traitement des patients présentant un trouble psychotique de l'humeur ou un trouble schizoaffectif, et ce à posologies comparables à celles utilisées dans la schizophrénie.

Un autre article (241) relate 3 cas cliniques de patients souffrant d'un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques, persistant malgré plusieurs essais thérapeutiques bien menés (traitement antidépresseur, association d'un antidépresseur tricyclique avec un neuroleptique conventionnel, électroconvulsivothérapie), et ayant reçu un traitement par clozapine en monothérapie. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique globale, aussi bien en ce qui concerne les symptômes dépressifs que les symptômes psychotiques. Le traitement par clozapine a été bien toléré pour les 3 patients. Pendant la période de suivi de 4 à 6 ans, aucun des patients n'a présenté de rechute dépressive ni psychotique. Ces résultats semblent conforter ceux précédemment cités en ce qui concerne l'utilité de la clozapine dans le traitement des dépressions résistantes avec caractéristiques psychotiques. De plus, cet article suggère une autre utilité de la clozapine, en tant que traitement au long cours dans le cadre de la prévention de la rechute chez des patients présentant des effets secondaires de type extrapyramidaux avec l'utilisation de neuroleptiques conventionnels.

Cette supériorité en termes de tolérance de la clozapine par rapport aux neuroleptiques conventionnels serait confirmée par une supériorité en termes d'efficacité. En effet, dans une étude (242) comparant les effets de la clozapine à ceux d'une association entre un neuroleptique conventionnel et un antidépresseur (miansérine ou moclobémide) ou un placebo, les patients recevant de la clozapine présentent des scores de symptomatologie dépressive significativement plus faibles.

Plus récemment, on retrouve deux autres publications de cas cliniques. La première (243) concerne une patiente de 48 ans, présentant une dépression avec symptômes psychotiques récurrente, résistante au traitement par antidépresseurs et psychothérapie. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique significative lors de l'association de la clozapine (400mg/jour) avec la maprotiline (150mg/jour), sans majoration des effets secondaires. A chaque essai de diminution de l'un ou l'autre des traitements, la patiente a présenté une rechute de sa symptomatologie dépressive. Une stabilisation clinique prolongée (2.5 ans) a pu être obtenue avec une association de clozapine à la posologie de 300mg/jour et de maprotiline à la posologie de 225mg/jour. Le second article (244) rapporte le cas d'un patient présentant une dépression avec symptômes psychotiques réfractaire au traitement, malgré plusieurs essais d'associations thérapeutiques comprenant des antidépresseurs, des antipsychotiques, des thymorégulateurs, ainsi qu'une électroconvulsivothérapie. Après introduction progressive de la clozapine, le patient a présenté une amélioration significative de son humeur et de ses capacités fonctionnelles et une diminution du score à la BPRS. L'amélioration clinique sous traitement associant clozapine et antidépresseur a été maintenue pendant 2 ans.

Ces résultats prometteurs demandent à être confirmés par des études contrôlées, randomisées, sur des échantillons de patients plus importants.

5. Aripiprazole (Abilify®)

L'aripiprazole a été le premier antipsychotique à recevoir, en 2007, l'approbation de la FDA aux Etats-Unis en tant que traitement adjuvant dans la dépression unipolaire (245). Son efficacité sur les symptômes dépressifs serait liée à son profil d'action particulier d'antagoniste 5-HT_{2A} et d'agoniste partiel D₂ et 5-HT_{1A} (246).

Plusieurs études se sont penchées sur les effets d'un traitement adjuvant par aripiprazole dans les dépressions résistantes au traitement, en association avec des antidépresseurs (de la classe des ISRS ou des IRSNA). La première (247), ouverte, a inclus 15 patients présentant un épisode dépressif majeur, dont la réponse clinique était incomplète ou absente après un traitement par antidépresseur (ISRS, venlafaxine ou bupropion) en monothérapie d'au moins 8 semaines. Après l'introduction d'un traitement adjuvant par aripiprazole, 6 des 15 patients présentaient une rémission (score à l'HDRS₁₇ ≤ 7) à la première semaine, et 9 à la deuxième semaine. Les 8 patients ayant terminé les 8 semaines de l'étude étaient en rémission.

Berman et ses collaborateurs ont mené deux études concernant l'efficacité de l'aripiprazole sur les symptômes dépressifs. La première (248), contrôlée, randomisée, en double aveugle, visait à évaluer l'efficacité de l'aripiprazole en tant que traitement adjuvant. Elle incluait 362 patients présentant une dépression majeure résistante à plusieurs traitements antidépresseurs bien menés. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (placebo, n=178, et aripiprazole, n=184) en ce qui concerne la symptomatologie dépressive à l'inclusion. Les résultats ont montré une amélioration significativement plus importante du score à la MADRS chez les patients traités par aripiprazole en comparaison avec le placebo ($p < 0.001$). La seconde (249) visait à répliquer les résultats précédents sur un groupe de patients plus important. Parmi les 827 patients initialement inclus, 349 présentaient une réponse clinique insuffisante au traitement antidépresseur prescrit pendant 8 semaines en association avec un placebo (première phase de l'étude), en simple aveugle. Ces 349 patients ont donc été randomisés pour la deuxième phase de l'étude en double aveugle, entre un traitement adjuvant par aripiprazole (2 à 20mg/jour, n=177) ou un placebo (n=172), pour une durée de 6 semaines. Les résultats ont là encore montré une amélioration significativement plus importante des scores à la MADRS chez les patients traités par aripiprazole en comparaison avec ceux recevant un placebo ($p < 0.001$). Les taux de rémission de l'épisode dépressif à la fin de l'étude étaient significativement meilleurs chez les patients traités par aripiprazole (36.8%) en comparaison avec le placebo (18.9% ; $p < 0.001$).

Une étude (250) a évalué l'efficacité d'un traitement associant l'aripiprazole à la sertraline chez des patients ambulatoires présentant une dépression majeure récente, sans critère de résistance, répartis par randomisation en 2 groupes : l'un recevant de la sertraline (50mg/jour) en association avec de l'aripiprazole (2.5mg/jour, n=21), et l'autre de la sertraline (50mg/jour) avec un placebo (n=20). Les patients du groupe aripiprazole ont montré une amélioration significativement supérieure du score à l'HAM-D-17 entre l'inclusion et la quatrième semaine. Une autre étude (251) a évalué l'efficacité d'une association de l'aripiprazole avec la clomipramine chez 35 patients présentant un épisode dépressif majeur persistant malgré un traitement initial par ISRS, suivi d'un traitement par clomipramine (100-300mg/jour). L'évolution clinique a été suivie pendant les 24 semaines de traitement par aripiprazole (5mg/jour). Les scores à l'HDRS ont diminué de façon significative au cours du suivi avec 91.4% des patients présentant une réponse, et 34.3% une rémission, à la fin de l'étude.

On peut donc considérer que l'efficacité de l'aripiprazole a été démontrée sur les épisodes dépressifs majeurs dans leur globalité.

Cependant, Nelson et ses collaborateurs (252) ont cherché à évaluer ses effets sur les symptômes fondamentaux de la dépression. Ils ont réalisé une analyse à posteriori sur des données issues de 2 études portant sur l'utilisation de l'aripiprazole comme adjuvant à un antidépresseur chez des patients présentant une dépression majeure résistante au traitement, en relevant les modifications sur les 4 sous-échelles de l'HAM-D-17, représentant les symptômes fondamentaux de la dépression, et sur chaque item pris individuellement. Les comparaisons entre les groupes (aripiprazole, n=373, et placebo, n=368) ont montré que les améliorations observées sur les scores des différentes sous-échelles étaient significativement plus importantes chez les patients recevant de l'aripiprazole ($p < 0.01$ pour chaque). Les items présentant une amélioration plus importante avec l'aripiprazole étaient ceux concernant l'humeur, le travail et les activités quotidiennes, le sentiment de culpabilité et l'anxiété ($p < 0.01$ pour chaque). L'aripiprazole se montrait également significativement plus efficace que le placebo sur les composantes du sommeil ($p < 0.001$). Les auteurs concluent qu'un traitement adjuvant par aripiprazole, en association avec un antidépresseur, se montre significativement efficace sur les symptômes fondamentaux de la dépression.

Wisniewski et ses collaborateurs (253) se sont intéressés au bénéfice global d'un traitement adjuvant par aripiprazole dans les épisodes dépressifs majeurs. Ils ont effectué des analyses permettant de quantifier le rapport bénéfices/risques entre un traitement adjuvant par aripiprazole et une monothérapie par antidépresseur chez 356 patients recevant un antidépresseur en monothérapie et 366 patients recevant un antidépresseur associé à l'aripiprazole (2 à 20mg/jour). Le bénéfice relatif d'un traitement adjuvant par aripiprazole, en comparaison avec une monothérapie par antidépresseur, était de 1.46 ($p = 0.044$) pour obtenir une réponse (diminution d'au moins 50% du score total à la MADRS) et 1.43 ($p = 0.085$) pour obtenir une rémission (réponse avec obtention d'un score total final à la MADRS inférieur ou égal à 10). En comparaison avec une monothérapie par antidépresseur, un traitement adjuvant par aripiprazole semble donc présenter un meilleur rapport bénéfice-
risque dans les épisodes dépressifs majeurs.

6. Olanzapine (Zyprexa®)

On retrouve une étude (219) dont les résultats permettent d'estimer l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie sur les symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes.

Cette étude randomisée, en simple aveugle, incluant 1996 patients schizophrènes, comparait les effets de l'halopéridol (5 à 20mg/jour) à ceux de l'olanzapine (5 à 20mg/jour), les patients qualifiés de répondeurs étant suivi pendant 46 semaines. A l'inclusion, environ la moitié des patients présentait un score la MADRS au moins égal à 16. L'ensemble des patients a présenté une amélioration du score à la MADRS au cours de l'étude, mais elle était significativement supérieure chez les patients traités par olanzapine ($p=0.001$). De plus, la proportion de répondeurs chez les patients recevant de l'olanzapine (définie par une amélioration d'au moins 50% du score à la MADRS après 3 semaines de traitement) était également significativement supérieure ($p=0.008$). Les analyses statistiques ont montré que même si l'amélioration des symptômes positifs, négatifs, et/ou extrapyramidaux était associée à une amélioration sur le plan thymique par effet indirect, la majorité des effets de l'olanzapine sur les symptômes thymiques étaient des effets directs (57%), en outre significativement plus importants que ceux observés avec l'halopéridol ($p<0.001$).

Les autres études concernant les effets antidépresseurs de l'olanzapine ont été réalisées sur des échantillons de patients présentant une dépression majeure, le plus souvent avec des symptômes psychotiques associés.

Dans une étude menée par Rothschild et ses collaborateurs (254), 15 patients souffrant de dépression psychotique ont été traités par olanzapine, et comparés en aveugle, de façon rétrospective, à 15 autres patients, appariés selon l'âge et le sexe, souffrant également de dépression psychotique et traités avec d'autres antipsychotiques au cours de la même période. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique significative pour 10 des 15 patients prenant de l'olanzapine (67%), contre seulement 4 des 15 patients prenant d'autres antipsychotiques (27%) ($p=0.037$). Dans chaque groupe, 12 des 15 patients (80%) prenaient de façon concomitante un traitement antidépresseur. Parmi les 3 patients prenant de l'olanzapine mais pas d'antidépresseur, on retrouve une amélioration significative pour 2, l'un prenant uniquement de l'olanzapine, et l'autre de l'olanzapine associée à du valproate.

Un article (255) relate deux cas cliniques de patientes ayant présenté une amélioration de leur symptomatologie dépressive avec un traitement par olanzapine. La première était une patiente de 75 ans hospitalisée pour une dépression majeure récurrente associée à des hallucinations tactiles et cénesthésique, ayant résisté à un plusieurs traitements antidépresseurs successifs pendant 39 semaines. Après l'introduction de l'olanzapine comme adjuvant à son traitement par citalopram, les auteurs ont constaté une amélioration rapide et durable de sa symptomatologie dépressive et hallucinatoire. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une

patiente de 57 ans hospitalisée pour une dépression associée à des symptômes hallucinatoires, qui s'est également améliorée de façon globale sur le plan clinique après la mise en place d'un traitement par olanzapine.

Nelson et ses collaborateurs (256) ont réalisé une étude pilote, ouverte, de 10 semaines, sur l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie (10 à 20mg/jour) chez 7 patients hospitalisés présentant un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques. Parmi les 5 patients ayant terminé l'étude, 4 ont présenté une amélioration clinique significative et ont été qualifiés de répondeurs, la différence retrouvée entre l'inclusion et la fin de l'étude sur les scores obtenus à l'HDRS étant statistiquement significative ($p < 0.001$). Ces premiers résultats semblent en faveur d'une efficacité de l'olanzapine sur les symptômes dépressifs, en particulier dans les dépressions associées à des symptômes psychotiques. Cependant, ces observations nécessitent d'être répliquées au cours d'études randomisées contrôlées réalisées sur des échantillons plus importants.

L'olanzapine a également fait l'objet de plusieurs études dans lesquelles elle a été associée à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la fluoxétine.

La première (257) a inclus 28 patients présentant une dépression récurrente unipolaire, sans caractéristiques psychotiques, résistante à traitement par fluoxétine de 6 semaines, qui ont été répartis par randomisation en trois groupes : olanzapine+placebo ($n=8$), fluoxétine+placebo ($n=10$), ou olanzapine+fluoxétine ($n=10$), pendant 8 semaines. Les résultats mettent en évidence une amélioration des symptômes dépressifs pour l'ensemble des patients, ceux recevant l'association olanzapine+fluoxétine présentant une amélioration significativement plus importante que chaque monothérapie (olanzapine, $p=0.03$; et fluoxétine, $p=0.006$) sur le score total à la MADRS. Le score obtenu à l'HDRS met également en évidence une amélioration significativement plus importante de l'association des deux traitements en comparaison avec l'olanzapine en monothérapie ($p=0.03$), sans différence significative avec la fluoxétine ($p=0.07$). La proportion de patients répondeurs (amélioration d'au moins 50% de leur score à la MADRS) était significativement plus importante dans le groupe recevant l'association olanzapine+fluoxétine ($p=0.007$). Cette différence se retrouve en comparaison avec l'olanzapine ($p=0.03$) mais pas avec la fluoxétine ($p=0.11$).

Matthews et ses collaborateurs (258) ont mené une étude ouverte afin d'évaluer l'efficacité de l'olanzapine (5 à 20mg/jour) en association avec la fluoxétine (20 à 80mg/jour) chez des patients présentant un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques. Parmi les 27 patients inclus, 22 ont terminé les 6 semaines de l'étude. Les analyses réalisées en ITT

retrouvent un taux de réponse des symptômes dépressifs, évalués à l'aide de l'HAM-D-17, de 66.7%. En ce qui concerne la dépression psychotique dans sa globalité, on retrouve un taux de réponse de 55.6% et un taux de rémission de 40.7%. Ces résultats sont donc en faveur d'une efficacité de l'association de l'olanzapine avec la fluoxétine dans les dépressions associées à des symptômes psychotiques.

L'étude suivante (259), de plus grande envergure, contrôlée, randomisée, va permettre d'amener un niveau de preuve plus important. Selon un même et unique protocole, deux études de 8 semaines, en double aveugle, ont été menées sur 27 sites. Les patients (n=124 et n=125), présentant une dépression majeure unipolaire avec caractéristiques psychotiques, ont été randomisés dans différents groupes de traitement : olanzapine (5 à 20mg/jour), placebo, ou olanzapine+fluoxétine (5 à 20mg/jour + 20 à 80mg/jour, respectivement). Dans la première étude, l'amélioration du score à l'HDRS à la fin des 8 semaines dans le groupe olanzapine+fluoxétine était significativement plus importante que le groupe placebo (p=0.001) ; cette différence significative était mise en évidence dès le 7^o jour de traitement, et maintenue à chacune des évaluations suivantes. On ne retrouve pas de différence significative sur l'amélioration des scores à l'HDRS entre le groupe olanzapine et les deux autres groupes. Le groupe olanzapine+fluoxétine présentait également une proportion plus élevée de patients répondeurs (63.6%) que les groupes placebo (28.0%, p=0.004) ou olanzapine (34.9%, p=0.027). Dans la deuxième étude cependant, les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les différents groupes sur les scores à l'HDRS ou en termes de taux de réponse. L'olanzapine en monothérapie n'a donc pas montré de supériorité sur le placebo dans le traitement des symptômes dépressifs, mais en association avec la fluoxétine, elle semble permettre une amélioration clinique significative.

Récemment, le Symbax®, traitement constitué par l'association de l'olanzapine et de la fluoxétine, a reçu l'approbation de la FDA aux Etats-Unis dans le traitement des dépressions majeures résistantes aux traitements habituels. Les autorités se sont basées sur les résultats issus de 5 études contrôlées, randomisées, dans chacune desquelles l'association des deux molécules a montré une diminution rapide des symptômes dépressifs. Dans 2 de ces études, l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez les patients recevant l'olanzapine et la fluoxétine était significativement supérieure en comparaison avec les patients recevant un antidépresseur en monothérapie. Les principaux effets secondaires retrouvés sont une prise de poids et une hyperprolactinémie, supérieurs à ceux retrouvés avec le placebo mais similaires à

ceux retrouvés avec l'olanzapine en monothérapie, de même qu'une hypercholestérolémie, supérieure à celle retrouvée avec l'olanzapine ou un antidépresseur en monothérapie (260).

7. Quétiapine (Xeroquel®)

La quétiapine a fait l'objet d'études assez récentes, dans lesquelles elle a été utilisée en monothérapie chez des patients schizophrènes présentant une symptomatologie dépressive.

Khouzam (261) a publié un article dans lequel il expose deux cas cliniques de patients schizophrènes dont la symptomatologie dépressive s'est améliorée avec un traitement par quétiapine. Le premier patient, âgé de 32 ans, avait présenté une aggravation de sa symptomatologie dépressive lors de traitements antérieurs par chlorpromazine puis halopéridol, et une amélioration lors de l'introduction de la clozapine, mais cette dernière avait dû être interrompue en raison d'une agranulocytose. La quétiapine (200mg/jour) a permis une amélioration de la symptomatologie dépressive et une disparition des idéations suicidaires survenues à l'arrêt de la clozapine en 5 semaines. Pendant les 6 mois qui ont suivi, au cours desquels le traitement a été maintenu à l'identique, le patient n'a pas présenté de récurrence de sa symptomatologie psychotique ni dépressive. Le syndrome dépressif du second patient, âgé de 43 ans, était réactionnel et évoluait depuis 3 mois. Des idées suicidaires sont apparues alors qu'il recevait de l'halopéridol, ce traitement a donc été interrompu en faveur de la quétiapine. Après 8 semaines de traitement (500mg/jour), la symptomatologie dépressive avait disparu, et les symptômes psychotiques s'étaient améliorés. Ces résultats se sont maintenus pendant les 5 mois suivants. La quétiapine semble donc posséder une activité antidépressive intrinsèque.

Emsley et ses collaborateurs (262) ont inclus 269 patients schizophrènes dont la réponse clinique après 4 semaines de traitement par fluphénazine (20mg/jour) n'était pas satisfaisante, qui ont reçu après randomisation de la quétiapine (600mg/jour) ou de l'halopéridol (20mg/jour), pendant 8 semaines. Les résultats montrent une diminution plus importante et significative des scores de dépression avec la quétiapine qu'avec l'halopéridol ($p=0.006$). Les analyses statistiques permettent de dire qu'il s'agit d'un effet direct sur les symptômes dépressifs, et non pas d'un effet secondaire à une amélioration d'autres symptômes (tels que les symptômes positifs, négatifs ou extrapyramidaux). Ces résultats confirment donc l'hypothèse d'un effet antidépresseur de la quétiapine dans la schizophrénie.

Plus récemment, Lee et ses collaborateurs (263) ont à nouveau testé cette hypothèse au cours d'une étude prospective sur 6 semaines, ouverte, au cours de laquelle 39 patients schizophrènes présentant un syndrome dépressif ont reçu de la quétiapine en monothérapie, la posologie moyenne en fin d'étude étant de 583mg/jour (+/-235). Chez les 30 patients (76.9%) ayant terminé l'étude, on constate une diminution significative des symptômes dépressifs évalués à l'aide du score total à l'HAM-D-17 et du sous-score dépression/anxiété de la BPRS ($p < 0.001$ pour chacun des scores).

On retrouve une étude (264) dont l'objectif était d'évaluer si l'amélioration initiale constatée sur les symptômes dépressifs lors d'un traitement par quétiapine était maintenue au cours du traitement à long terme. Les auteurs ont analysés les données issues de phases de prolongation ouvertes de 3 études randomisées ($n=415$) concernant l'utilisation de la quétiapine chez des patients schizophrènes. A la fin de la phase randomisée, c'est-à-dire après 6 semaines de traitement par quétiapine, le changement moyen sur le sous-score de dépression de la BPRS était de -1.13 [-1.23 ; -1.04]. Après 52 semaines de traitement, le changement moyen était de -1.53 [-1.73 ; -1.34] ($n=96$), et après 156 semaines, il était de -1.33 [-1.78 ; -0.87] ($n=33$). L'efficacité de la quétiapine dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes semble donc maintenue lors du traitement à long terme.

Récemment, une étude (265) a été publiée sur l'utilisation de la quétiapine en monothérapie dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs isolés. Au total, 612 patients présentant un épisode dépressif majeur ont été randomisés entre la quétiapine LP (150 ou 300mg/jour), la duloxétine (60mg/jour) et le placebo. Après 6 semaines de traitement, on constate une amélioration significative du score moyen à la MADRS chez les patients recevant de la quétiapine ($p < 0.001$), de même que chez les patients recevant de la duloxétine ($p < 0.01$), en comparaison avec le placebo. Cette amélioration est significative dès la première semaine de traitement pour les deux posologies de quétiapine ($p < 0.01$), mais pas pour la duloxétine. La proportion de patients répondeurs (diminution d'au moins 50% du score à la MADRS) après 6 semaines de traitement était significativement supérieure avec la quétiapine ($p < 0.01$) et la duloxétine ($p < 0.05$). De même, la proportion de patients en rémission (score maximal de 8 à la MADRS) était significativement plus élevée avec la quétiapine LP 300mg et la duloxétine ($p < 0.05$), mais cependant pas avec la quétiapine LP 150mg. Le score total à l'HDRS était également significativement amélioré par les deux posologies de quétiapine et par la duloxétine, en comparaison avec le placebo.

8. Palipéridone

On retrouve une étude (266) concernant la palipéridone, un antipsychotique atypique dérivé de la rispéridone, non commercialisé en France. Cette étude sur 6 semaines, contrôlée, en double aveugle, évaluait les effets de la palipéridone en monothérapie ou en association avec un antidépresseur ou un thymorégulateur, chez 311 patients présentant un trouble schizoaffectif. Après randomisation, les patients recevaient soit de la palipéridone (n=216), soit un placebo (n=95). La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation d'un thymorégulateur ou d'un antidépresseur (52% des patients recevaient un thymorégulateur et/ou un antidépresseur). Les sujets présentant un épisode dépressif à l'inclusion (défini par un score initial à l'HDRS ≥ 16) ont montré une amélioration plus importante de leur score moyen à l'HDRS avec la palipéridone en comparaison avec le placebo (-10.2 +/-0.7 versus -6.2 +/- 1.1, respectivement). Il s'agit de données isolées, qui ne permettent pas à elles seules de conclure quant à l'efficacité antidépressive de la palipéridone.

II. Traitements régulateurs de l'humeur

Les patients présentant à la fois une schizophrénie et des symptômes thymiques sont fréquemment traités par une association d'un traitement antipsychotique avec un antidépresseur, mais il n'est pas rare de voir également les antipsychotiques associés à un thymorégulateur.

Selon une observation (267) réalisée sur 636 patients (318 présentant un trouble bipolaire, 210 un trouble schizoaffectif, et 108 une schizophrénie) hospitalisés entre 2002 et 2009 au McLean Hospital, l'utilisation des traitements thymorégulateurs a augmenté ces dernières années, le pourcentage de patients recevant cette classe thérapeutique étant passé de 53% en 2002 à 94% en 2009. Ces traitements sont bien entendu plus fréquemment utilisés chez les patients présentant un trouble bipolaire ou un trouble schizoaffectif, mais également et de façon croissante chez les patients présentant une schizophrénie. Cependant, l'efficacité et la tolérance de ces associations dans quelque indication que ce soit restent mal définies.

A. Lithium

Dans une première revue de littérature (268) réalisée par Levinson, Umapathy et Musthaq, à propos du traitement des patients souffrant d'une schizophrénie avec symptômes dépressifs associés ou d'un trouble schizoaffectif, les auteurs ne retrouvent qu'une étude ayant évalué l'efficacité du lithium en association avec l'halopéridol. Cette étude (37), contrôlée, randomisée, ne concernait qu'un petit échantillon (9 patients dans chaque groupe) et les résultats n'étaient pas en faveur d'une efficacité du lithium dans cette indication. Leucht, Kissling et McGrath (269) ont effectué une méta-analyse concernant l'utilisation du lithium chez les patients souffrant d'un trouble schizophrénique. Seule une petite proportion des études sélectionnées portait sur le traitement des symptômes dépressifs. Utilisé en monothérapie, le lithium n'a pas démontré d'efficacité supérieure en comparaison avec le placebo, ou un antipsychotique (le pimozide), sur l'amélioration du score à la MADRS (270). En association avec un antipsychotique, le lithium n'a pas non plus montré d'efficacité supérieure sur la diminution des symptômes dépressifs en comparaison avec le placebo (268,270,271). Aucune efficacité sur la diminution des symptômes négatifs n'a pu être mise en évidence (268,272–274).

Une revue de littérature a récemment été publiée sur les effets du lithium dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Selon les auteurs, plus de 30 études ouvertes et 10 études contrôlées en double aveugle ont obtenu des résultats démontrant une efficacité du lithium dans le traitement à court terme des épisodes dépressifs majeurs, en association avec plusieurs classes d'antidépresseurs, dont les tricycliques et les ISRS. Une méta-analyse incluant les 10 études contrôlées randomisées a permis de mettre en évidence un effet significatif du lithium sur la proportion de patients répondeurs, en comparaison avec le placebo (41.2% versus 14.4%, OR=3.11 [1.80-5.37]) (275). L'association du lithium et de l'antidépresseur nécessiterait d'être maintenue au moins 12 mois afin de prévenir le risque de rechute (276). Selon les auteurs, le lithium serait donc le traitement adjuvant ayant le mieux démontré son efficacité pour les dépressions majeures n'ayant pas répondu à un antidépresseur (277). Le lithium a donc démontré son efficacité en tant que traitement adjuvant chez les patients présentant une dépression majeure résistante au traitement antidépresseur, mais cette efficacité n'a pas pu être mise en évidence chez les patients dont l'épisode dépressif survient au cours de l'évolution d'une pathologie schizophrénique.

B. Carbamazépine et acide valproïque

La carbamazépine et l'acide valproïque (ou ses dérivés) ont fait l'objet de nombreuses études concernant leur efficacité chez les patients schizophrènes, et certaines fournissent des résultats spécifiquement sur le traitement des symptômes thymiques.

Dans une revue de littérature précédemment citée, Levinson, Umapathy et Musthaq (37) ne retrouvent que peu de données en faveur d'une efficacité des traitements thymorégulateurs anticonvulsivants sur les symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes. L'acide valproïque a montré une diminution du nombre et de la sévérité des épisodes dysthymiques dans une étude ouverte sur 15 patients (278). Dans une autre étude ouverte (279), la carbamazépine a montré une amélioration significative des scores aux items de dépression/anxiété de la BPRS chez 80 patients. Au total, les autres résultats ne mettent pas en évidence de bénéfice à l'utilisation des anticonvulsivants chez les patients schizophrènes.

Leucht et ses collaborateurs (280) ont effectué une méta-analyse des données de la littérature concernant l'efficacité de la carbamazépine chez les patients schizophrènes. Parmi les 10 études sélectionnées, 2 concernaient l'utilisation de la carbamazépine en association avec un antipsychotique (281,282), et ne mettaient pas en évidence de supériorité significative de la carbamazépine sur les symptômes dépressifs ni sur les symptômes négatifs en comparaison avec le placebo. Cependant, étant donné le peu de données disponibles, ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'absence d'efficacité de la carbamazépine. Une autre méta-analyse (283) a porté sur l'utilisation de l'acide valproïque dans les mêmes indications. Une seule étude (284), parmi les 7 sélectionnées, a mis en évidence une supériorité de l'acide valproïque sur l'amélioration des symptômes négatifs chez 12 patients ($p < 0.007$). En revanche, aucune étude ne fournit de données concernant les effets de l'acide valproïque sur le plan thymique.

Enfin, une étude (285) randomisée, en double aveugle, a récemment évalué les effets des traitements thymorégulateurs utilisés comme adjuvants chez des patients schizophrènes stabilisés partiellement répondeurs aux antipsychotiques. Les patients inclus ont reçu après randomisation un traitement adjuvant par lamotrigine ou acide valproïque, ou un placebo, pendant 12 semaines. On ne retrouve pas de différence significative entre les 3 groupes en ce qui concerne la diminution du score à la CDSS, à l'échelle de démoralisation ou à la PANSS.

Même si l'échantillon étudié était de petite taille, les résultats obtenus ne sont pas en faveur d'une efficacité du valproate comme traitement adjuvant chez les patients schizophrènes présentant une symptomatologie dépressive résiduelle.

La carbamazépine, comme l'acide valproïque, ne semblent donc pas apporter de bénéfices majeurs en tant que traitements adjuvants chez les patients schizophrènes présentant des symptômes dépressifs.

C. Lamotrigine

Dans les publications récentes, on retrouve plusieurs études ayant porté sur la lamotrigine comme traitement adjuvant aux antipsychotiques.

Premkumar et Pick (286) ont réalisé une méta-analyse des données concernant l'utilisation de la lamotrigine chez les patients présentant un trouble schizophrénique. Ils ont sélectionné 5 études randomisées, parmi lesquelles une seule (287) avait étudié les effets de la lamotrigine sur les symptômes thymiques, ne mettant pas en évidence d'efficacité supérieure en comparaison avec le placebo. D'un autre côté, deux études (287,288) ont permis de mettre en évidence une diminution significative des scores à la sous-échelle de symptômes négatifs de la PANSS chez les patients recevant de la lamotrigine. L'étude de Glick, Bosch et Casey (285) précédemment citée, évaluait l'efficacité des traitements thymorégulateurs utilisés en association avec les antipsychotiques. Les patients inclus, présentant une schizophrénie ou un trouble schizoaffectif partiellement répondeur, recevaient un traitement adjuvant par lamotrigine, par valproate, ou un placebo. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les 3 groupes en ce qui concerne l'amélioration des symptômes dépressifs, évalués à l'aide de la CDSS et d'une sous-échelle de la PANSS. Les résultats de cette étude ayant spécifiquement évalué les symptômes dépressifs ne sont donc pas en faveur d'une efficacité antidépressive de la lamotrigine chez les patients schizophrènes. Il s'agit cependant de résultats isolés, issus d'une étude menée sur un petit échantillon de patients.

D'autres études ont été publiées par la suite, la plupart des résultats concernant les effets de la lamotrigine sur les symptômes positifs ou négatifs. Une étude (289) contrôlée, randomisée, en double aveugle, a évalué pendant 24 semaines l'efficacité d'un traitement adjuvant par lamotrigine (200mg/jour) chez des patients schizophrènes présentant une résistance à la clozapine. Les résultats montrent un effet bénéfique de la lamotrigine sur l'amélioration des

symptômes négatifs et la psychopathologie générale, mais aucune donnée ne concerne les symptômes thymiques. Goff et ses collaborateurs (290) ont mené deux études parallèles, contrôlées, randomisées, en double aveugle, chez des patients schizophrènes (n=217 et n=212) stabilisés sous traitement antipsychotique atypique mais présentant des symptômes psychotiques résiduels. L'objectif était d'évaluer les bénéfices d'un traitement adjuvant par lamotrigine (100 à 400 mg/jour). Les scores moyens obtenus à la PANSS se sont améliorés dans les deux études, sans différence significative mise en évidence entre les groupes de traitements, et les scores à la SANS se sont même améliorés de façon supérieure avec le placebo en comparaison avec la lamotrigine dans une des études. Les symptômes thymiques n'ont pas été évalués.

Une méta-analyse (291) incluant 5 études contrôlées randomisées (n=161) sur l'utilisation de la lamotrigine en association avec la clozapine chez des patients schizophrènes présentant une symptomatologie résistante, a mis en évidence une supériorité de la lamotrigine sur l'amélioration des symptômes négatifs (différence moyenne standardisée 0.43 [0.11 ; 0.75]).

On retrouve enfin deux articles récemment publiés sur l'utilisation adjuvante de la lamotrigine dans les dépressions résistantes. Thomas, Nandhra et Jayaraman (292) ont effectué une revue des données existantes concernant l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement des dépressions majeures persistantes après l'essai d'au moins un traitement antidépresseur pendant 4 semaines à une posologie optimale. Une seule étude, randomisée, en double aveugle, a pu être sélectionnée (293), dans laquelle la lamotrigine n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo en ce qui concerne l'amélioration des scores à l'HAM-D-17 et à la MADRS. Une autre étude (294), multicentrique, a inclus 183 patients présentant une dépression majeure non psychotique, n'ayant pas répondu à un traitement antidépresseur bien mené. Au terme d'une première phase de 8 semaines au cours de laquelle un traitement par paroxétine a été administré de façon ouverte, les patients obtenant un score supérieur ou égal à 15 à l'HAM-D-17 (n=96) ont été randomisés pour recevoir en double aveugle soit un traitement adjuvant par lamotrigine (jusqu'à 400mg/jour) soit un placebo, pour une durée de 10 semaines. Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les scores obtenus à la MADRS ou à l'HAM-D-17. Cependant, des analyses réalisées sur le sous-groupe de patients ayant terminé l'étude (n=67), ainsi que sur le sous-groupe de patients dont le score initial à l'HAM-D-17 était supérieur à 25 (épisode dépressif qualifié de sévère), sont en faveur d'une efficacité de la lamotrigine supérieure au placebo.

La lamotrigine n'a donc pas démontré d'efficacité significative ni dans le traitement des dépressions majeures, ni dans le traitement des épisodes dépressifs survenant chez les patients schizophrènes, même si certaines données semblent montrer une tendance à l'amélioration sur des sous-populations de patients, qui nécessiteraient des investigations ultérieures.

III. Discussion

Les antipsychotiques sont susceptibles de provoquer l'apparition de symptômes dépressifs chez des patients présentant ou non des antécédents psychiatriques (208–210). La symptomatologie dysphorique ainsi définie peut apparaître indépendamment des autres effets secondaires dus à ces traitements, mais plusieurs études mettent tout de même en évidence une association statistique forte entre symptômes extrapyramidaux et symptômes dépressifs (208–211). De plus, l'effet dysphorique apparaît préférentiellement avec les antipsychotiques conventionnels, plus enclins à provoquer des effets secondaires de type extrapyramidaux, même si quelques cas isolés ont été rapportés avec des antipsychotiques atypiques (203,212). L'implication d'un blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ striataux dans la genèse de cette réaction dysphorique constitue actuellement la principale hypothèse.

De façon opposée, les antipsychotiques ont également montré des propriétés antidépressives, qu'ils appartiennent à la famille des neuroleptiques conventionnels (205,218) comme à celle des antipsychotiques atypiques (8,194,216,224,225). La prépondérance des données concernant les antipsychotiques de seconde génération tend à accorder à cette famille une supériorité dans ce domaine, cependant aucune étude ne l'a mise en évidence de façon significative (222,223,226), même si des résultats vont nettement en ce sens pour certaines molécules individuellement.

Chez les patients schizophrènes, le sulpiride semble améliorer les symptômes dépressifs, mais il n'a pas été comparé avec un antidépresseur ou un placebo (215). La rispéridone se montre aussi efficace qu'un antipsychotique conventionnel associé à un antidépresseur tricyclique (233). La ziprasidone a démontré son efficacité sur les symptômes dépressifs en comparaison avec le placebo mais pas avec un antidépresseur, et uniquement pour des posologies supérieures à 120mg/jour (221,237). Ces résultats sont cependant à considérer avec certaines réserves, liées à l'absence d'évaluation des symptômes négatifs ou extrapyramidaux, ce qui ne permet pas de présager d'une éventuelle activité antidépressive clinique directe de ces

traitements, en opposition ou en complément d'une efficacité antidépressive indirecte qui serait liée à l'amélioration de la symptomatologie négative. L'olanzapine s'est montrée plus efficace que l'halopéridol dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes. Cet effet est direct, indépendant de l'amélioration des symptômes positifs, négatifs ou extrapyramidaux (219). De même, la quétiapine a elle aussi démontré un effet bénéfique sur la symptomatologie dépressive, supérieur à celui de l'halopéridol (261–264). Il s'agit également d'un effet direct (262), qui perdure lors d'un traitement à long terme (264). Aucune étude n'a été retrouvée en ce qui concerne l'utilisation spécifique de la clozapine ou de l'aripiprazole dans le traitement des épisodes dépressifs apparaissant au cours de la pathologie schizophrénique.

Aux vues de ces résultats, on s'interroge sur la possibilité d'une activité antidépressive intrinsèque de certains antipsychotiques. Plusieurs études qui se sont penchées sur l'utilisation des antipsychotiques dans le traitement de la dépression, en dehors d'un processus schizophrénique associé, permettent d'y répondre.

L'amisulpride présente une efficacité antidépressive équivalente à celle de plusieurs antidépresseurs, dont la sertraline et la paroxétine, mais serait supérieur en termes de rapidité d'action, avec une tolérance cependant bien inférieure (229–231). La rispéridone semble posséder une activité antidépressive sur des modèles animaux (220), et se montre efficace en tant que traitement adjuvant dans les dépressions résistantes (232,234,235). Son bénéfice à long terme dans la prévention de la rechute dépressive n'a pas été mis en évidence (236), et elle est responsable de l'apparition d'effets secondaires supérieurs à ceux des antidépresseurs (235). Des résultats sont en faveur d'une efficacité de la ziprasidone en tant que traitement adjuvant chez les patients présentant un épisode dépressif majeur résistant aux ISRS (238,239), mais demandent à être confirmés par des études plus importantes qui permettraient d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. La quétiapine en monothérapie est aussi efficace pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs qu'un antidépresseur, la duloxétine, mais avec une plus grande rapidité d'action (265). Plusieurs études de cas ont rapporté une efficacité de la clozapine dans le traitement d'épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques, résistants à d'autres essais thérapeutiques par antidépresseur, antipsychotique, psychothérapie, ainsi que dans la prévention de la rechute dépressive à long terme (240,241,243,244). La clozapine serait dans cette indication d'une efficacité supérieure à celle d'une association entre un antipsychotique conventionnel et un antidépresseur (242). Cependant, on ne peut pas tirer de conclusions généralisables à partir de quelques cas

cliniques isolés ; des études contrôlées randomisées seraient nécessaires pour pouvoir conclure à une action antidépressive de la clozapine. L'aripiprazole a démontré son efficacité en tant que traitement adjuvant dans les dépressions résistantes, que ce soit dans des études ouvertes (251), contrôlées et randomisées (248–250), ou dans des méta-analyses (252,253). Il présenterait un rapport bénéfices/risques supérieurs aux antidépresseurs en monothérapie dans cette indication (253). Il a d'ailleurs obtenu l'autorisation de mise sur le marché de la FDA aux Etats-Unis en tant qu'adjuvant dans le traitement de la dépression unipolaire. Le niveau de preuve concernant l'activité antidépressive de l'olanzapine en monothérapie est faible (254–256), mais cette dernière semble malgré tout supérieure à celle des autres antipsychotiques (254). L'association de l'olanzapine avec la fluoxétine a démontré une efficacité supérieure dans le traitement des dépressions résistantes en comparaison avec le placebo ou l'olanzapine en monothérapie (257–260), les résultats en comparaison avec la fluoxétine en monothérapie sont plus mitigés (257). Cette association a reçu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA aux Etats-Unis, sous le nom de Symbax®, dans le traitement des dépressions majeures résistantes (260). L'efficacité à long terme de cette association thérapeutique n'a cependant pas encore fait l'objet d'investigations, et les effets secondaires sont importants, notamment sur le plan métabolique.

La majorité des antipsychotiques atypiques présentent donc une efficacité comme traitements adjuvants aux antidépresseurs. Cette potentialisation d'action, bien qu'intéressante sur le plan clinique, ne permet pas d'extrapoler quant à leur profil d'action individuel. Seuls l'amisulpride et la quétiapine se sont montrés bénéfiques en monothérapie dans le traitement des dépressions majeures. Il existe donc pour ces molécules des arguments cliniques en faveur d'une activité antidépressive intrinsèque.

En ce qui concerne les traitements thymorégulateurs, aucun n'a démontré d'efficacité dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes. Cependant, quelques résultats concernant l'acide valproïque (284) et la lamotrigine (287–289) semblent en faveur d'une action bénéfique pour le traitement des symptômes négatifs, même si d'autres sont contradictoires (290). Ces données demeurent insuffisantes pour pouvoir poser une indication clinique quant à l'utilisation des thymorégulateurs dans le traitement des symptômes dépressifs ou négatifs chez les patients présentant une pathologie schizophrénique.

CHAPITRE 7. APPROCHE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES

Les stratégies pharmacothérapeutiques actuelles tentent d'agir sur plusieurs systèmes de neurotransmission de façon simultanée, soit par le biais de traitements multifonctionnels, soit par le biais d'associations thérapeutiques, afin d'en augmenter l'efficacité.

Les antipsychotiques atypiques, qui outre leur activité d'antagonistes dopaminergiques, agissent également sur les récepteurs sérotoninergiques (agonistes 5-HT_{1A} et antagonistes 5-HT_{2A/2C} et 5-HT₆) semblent plus efficaces, et mieux tolérés, que les antipsychotiques conventionnels, antagonistes dopaminergiques. Cependant, leur efficacité reste limitée sur certains symptômes, et leur association à d'autres classes de traitement semble souvent nécessaire.

A ce jour, le choix des associations thérapeutiques est guidé par la pratique clinique, basée sur des essais et l'analyse des échecs comme des réussites. Même quand les combinaisons thérapeutiques s'avèrent efficaces, les mécanismes biochimiques responsables de l'effet positif surajouté sont mal connus. Le fait de comprendre les mécanismes sous-tendant l'efficacité des associations thérapeutiques pourrait permettre une utilisation plus rationnelle des traitements, et également permettre de comprendre un peu mieux la physiopathologie des troubles cliniques.

I. Physiopathologie

A. Rappels

1. Les voies dopaminergiques

Les neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral (mésencéphale), et dans l'hypothalamus.

- La voie mésolimbique relie l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens, aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale. Elle possède un rôle majeur dans la motivation, ainsi que dans le contrôle et la régulation des émotions.

- La voie mésocorticale relie l'aire tegmentale ventrale au cortex frontal, au cortex cingulaire et aux régions septo-hippocampiques. Elle intervient dans la planification des actions, dans l'initiation des actions volontaires, et possède également un rôle dans les processus attentionnels et mnésiques.
- La voie nigrostriée relie la substance noire (pars compacta) au noyau caudé et au putamen. Elle intervient dans le contrôle des actions motrices. Le blocage des récepteurs D₂ à ce niveau par les antipsychotiques entraîne l'apparition de symptômes extrapyramidaux.
- La voie tubéro-infundibulaire relie l'hypothalamus à l'hypophyse. Elle intervient dans la régulation de la sécrétion de prolactine.

2. Les voies noradrénergiques et sérotoninergiques

La noradrénaline et la dopamine sont synthétisées dans le neurone présynaptique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine ; l'enzyme clef de la régulation de cette synthèse est la tyrosine-hydroxylase. La sérotonine est quant à elle synthétisée à partir du tryptophane. La dégradation des monoamines fait intervenir deux types d'enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

Il existe des récepteurs alpha₂-adrénergiques présynaptiques, dont le blocage permet d'augmenter à la fois la transmission noradrénergique mais aussi la transmission sérotoninergique, par le biais de nombreuses interconnexions entre les deux voies.

B. Symptômes négatifs

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause dans la genèse des symptômes négatifs. La plupart des chercheurs s'accordent pour dire qu'un déficit régional de l'activité dopaminergique centrale (au niveau du cortex frontal) serait un des substrats neurobiologiques principaux expliquant les symptômes négatifs (52,103,113). Bodkin et ses collaborateurs (52) ont mené une étude incluant 21 patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs résistants, chez qui un traitement par sélégiline (un IMAO-B qui accroît de façon sélective l'activité dopaminergique) a été administré en association avec leur antipsychotique habituel. Après 6 semaines, ils ont mis en évidence une diminution de 34.7% du score à la SANS, ce

qui montre qu'une potentialisation de la transmission dopaminergique est associée à une amélioration de la symptomatologie négative.

Ce déficit dopaminergique central toucherait principalement la voie mésocorticale (295) et serait associé à une diminution de l'activité centrale sérotoninergique et noradrénergique (103,113,296). Cette diminution dans l'activité aminergique semble associée à des anomalies structurelles cérébrales, notamment une atrophie corticale, touchant préférentiellement le lobe frontal, avec un élargissement des ventricules (103,113).

C. Symptômes dépressifs

La dépression serait la conséquence d'un déficit fonctionnel en noradrénaline, responsable d'une diminution de l'activité psychomotrice, et en sérotonine, responsable du fléchissement thymique. Une étude (297) a pu mettre en évidence, à l'aide du SPECT (single photon emission tomography) et du PET (positron emission tomography), une densité cérébrale plus faible de transporteurs sérotoninergiques chez des sujets atteints de dépression en comparaison avec des sujets sains (appariés pour l'âge et le sexe). Il existe également une diminution de ces mêmes transporteurs chez les sujets sains en hiver, en comparaison avec l'été, ce qui montre une variation saisonnière de la fonction sérotoninergique. Ce dysfonctionnement sérotoninergique a également pu être mis en évidence chez des patients schizophrènes souffrant de symptômes dépressifs (60).

D'autres systèmes de neurotransmission sont également impliqués dans la dépression, comme les systèmes cholinergique, GABA-ergique, dopaminergique, de même que les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

L'implication de la dopamine dans les troubles thymiques est étudiée depuis de nombreuses années. Cette hypothèse est soutenue par certaines évidences cliniques comme les modifications des symptômes dépressifs avec le vieillissement (concomitantes avec des possibles modifications du métabolisme de la dopamine), ou des similitudes entre certains symptômes de la maladie de Parkinson et ceux de la dépression (incluant le ralentissement psychomoteur et un syndrome amotivationnel) (298). Expérimentalement, il a également été démontré qu'un déficit en transmission dopaminergique était retrouvé dans différents syndromes dépressifs, indépendamment de leur classification nosologique (troubles dysthymiques, épisode dépressif majeur, dépression induite par un traitement) (295). De plus,

les antidépresseurs ayant un effet dopaminergique ont démontré leur efficacité dans le traitement de la dépression.

La neurotransmission dopaminergique est donc impliquée dans à la fois dans les états dépressifs et dans la schizophrénie, les symptômes dépressifs et négatifs étant dus à un déficit en dopamine au niveau de certaines régions corticales associatives, comme le cortex préfrontal (216,299).

Des mécanismes plus complexes sont certainement également impliqués dans la physiopathologie de la dépression, comme des anomalies de la plasticité synaptique, des facteurs neurotrophiques (par exemple le BDNF), ainsi que la diminution de la régénération cellulaire neuronale, dont résulterait une atrophie de certaines régions cérébrales comme la région hippocampique (300).

II. Effets des antipsychotiques sur les symptômes dépressifs, négatifs et cognitifs

A. Dysphorie induite par les antipsychotiques

Les voies dopaminergiques comprennent la voie mésolimbique, impliquée dans les processus de motivation et de plaisir, et la voie mésocorticale, impliquée dans les processus émotionnels, motivationnels et cognitifs (301). Or, l'activité antiproductive des antipsychotiques repose sur le blocage, sélectif ou non, des récepteurs dopaminergiques D₂. Ce blocage, lorsqu'il intervient au niveau des voies neuronales du système de récompense (voie mésolimbique), provoque donc l'apparition d'une impression subjective d'anhédonie (209,302). Au cours de la dépression, comme cela a été dit précédemment, on peut mettre en évidence une baisse de la transmission dopaminergique, ce qui démontre l'implication de ce système dans la genèse des symptômes dépressifs (303).

L'effet de blocage complet des récepteurs D₂ par les antipsychotiques conventionnels, sans modulation par d'autres systèmes de transmission (récepteurs 5-HT_{2A} par exemple), pourrait

donc être responsable de l'effet dysphorique de ces traitements, avec lesquels il apparaît plus fréquemment en comparaison avec les antipsychotiques atypiques (302).

Des interactions entre ces traitements et le système de rétrocontrôle dopaminergique pourraient également être en cause (209).

B. Activité antidépressive des antipsychotiques

Les antipsychotiques dits atypiques possèdent une activité antidépressive qui pourrait être due à leurs mécanismes d'action pharmacologiques, différents de ceux des neuroleptiques conventionnels : un effet antagoniste mixte, sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂. Cette efficacité sur les symptômes dépressifs chez les patients schizophrènes va au-delà d'un effet antidépresseur secondaire à une diminution des symptômes positifs ou négatifs, et serait liée principalement à l'activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ (232), ainsi que pour certains à l'activité agoniste partielle sur les récepteurs 5-HT_{1A} et sur les récepteurs dopaminergiques (245).

L'aripiprazole a été le premier traitement antipsychotique à recevoir l'approbation de la FDA aux Etats-Unis en tant que traitement adjuvant dans la dépression unipolaire, mais l'activité antidépressive des antipsychotiques, avec en premier lieu le sulpiride (appartenant à la famille des benzamides substitués), a été explorée par de nombreux auteurs depuis la fin des années 1970. A cette époque, le sulpiride, puis peu de temps après l'amisulpride, ont d'ailleurs obtenu une autorisation de mise sur le marché en Italie avec pour indication le traitement des troubles dysthymiques. Le mécanisme d'action des benzamides substitués dans le traitement des troubles thymiques implique une modulation sélective du système dopaminergique au niveau des voies méso-cortico-limbiques (295). En effet, l'amisulpride présente une affinité spécifique pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃ du système limbique, et il agit en bloquant les récepteurs dopaminergiques présynaptiques, ce qui a pour effet d'augmenter la transmission dopaminergique dans certaines régions cérébrales spécifiques, et donc leur activité fonctionnelle. A noter que chez l'animal, le blocage des récepteurs présynaptiques est lié à un effet anti-anhédonique (302). Cette activité n'est pas retrouvée avec un antipsychotique conventionnel comme l'halopéridol. L'antagonisme sélectif des récepteurs dopaminergiques pourrait donc expliquer l'effet antidépresseur retrouvé avec l'utilisation de posologies faibles à modérées (c'est-à-dire 50 à 100 mg/j) de benzamides substitués (304).

Un autre mécanisme, impliquant également les récepteurs dopaminergiques, entre en compte dans l'efficacité antidépressive des antipsychotiques atypiques : la dissociation rapide de leur liaison avec les récepteurs D₂ (responsable de l'affinité plus faible de cette classe pour les récepteurs D₂, en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels). Par ce mécanisme, un accès plus important vers ces récepteurs est laissé à la dopamine endogène, ce qui pourrait être impliqué dans l'efficacité antidépressive de ces traitements (302).

La ziprasidone et la zotépine possèdent des effets inhibiteurs sur la recapture de la noradrénaline. L'inhibition de la recapture de la noradrénaline, comme de la sérotonine, est un mécanisme reconnu comme responsable d'une activité antidépressive. Or, la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal sont étroitement liées, et seraient en lien avec l'effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A} (302).

L'implication de la transmission sérotoninergique dans la physiopathologie des symptômes dépressifs est un fait reconnu. Certains antidépresseurs, comme la trazodone, sont des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}. Or, les antipsychotiques atypiques, qui possèdent également cette activité antagoniste, présentent une affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} importante puisque supérieure à leur affinité pour les récepteurs D₂. Les récepteurs 5-HT_{2A} ont la capacité de moduler l'activité des neurones dopaminergiques. Ceci explique que les antipsychotiques atypiques provoquent une augmentation de la libération de dopamine préférentiellement au niveau du cortex préfrontal, par le biais d'une action sur la voie mésocorticale, tandis que les neuroleptiques conventionnels agissent préférentiellement au niveau de la voie mésolimbique, et donc augmentent les concentrations en dopamine au niveau du striatum (302).

L'effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} (que possède par exemple la ziprasidone) joue le même rôle que l'effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}, ces deux récepteurs fonctionnant de manière opposée (302). Ces récepteurs sont donc également capables de moduler la transmission dopaminergique, et par ce biais les symptômes dépressifs de la schizophrénie. Il est d'ailleurs intéressant de retrouver des données expérimentales (305) montrant qu'un polymorphisme fonctionnel (-1019C/G) au niveau du promoteur du gène codant pour le récepteur 5-HT_{1A} pourrait par ailleurs être en lien avec des symptômes dépressifs et des comportements suicidaires. Dans une étude (306) menée sur 63 patients présentant un premier épisode psychotique, Reynolds et ses collaborateurs ont mis en évidence une association entre le génotype de ce promoteur et l'amélioration du score à la CDSS après 3 mois ($p < 0.001$),

indépendamment de la symptomatologie initiale. La valeur prédictive du génotype dans la détermination de la réponse au traitement était de 77% pour les symptômes dépressifs.

Une grande partie des mécanismes impliqués dans l'activité antidépressive des antipsychotiques atypiques se retrouve également dans l'activité antidéficitaire de ces traitements.

C. Activité antidéficitaire des antipsychotiques

L'augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale semble jouer un rôle important dans l'efficacité des antipsychotiques atypiques sur les symptômes dépressifs, mais également sur les symptômes négatifs. Par exemple la clozapine, qui se montre plus efficace que les autres antipsychotiques sur les symptômes négatifs, augmente de façon importante la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal (295). L'efficacité supérieure des antipsychotiques atypiques en comparaison avec les neuroleptiques classiques dans le traitement des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes serait donc reliée à leur capacité à augmenter les concentrations en dopamine préférentiellement au niveau du cortex préfrontal (216).

L'antagonisme sélectif des récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃ a également été évoqué pour expliquer l'efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie des benzamides substitués utilisés à des posologies modérées à moyennes (100 à 400 mg/j) (307).

L'effet antagoniste 5-HT_{2A} est lui aussi d'une importance particulière dans l'efficacité des antipsychotiques atypiques sur les symptômes négatifs (216), et ce de par son activité modulatrice sur la transmission dopaminergique, comme cela a pu être développé précédemment. Il a également été démontré que le polymorphisme fonctionnel du gène du promoteur codant pour le récepteur 5-HT_{1A} était associé, en plus des symptômes dépressifs, avec l'intensité des symptômes négatifs présentés par des patients au cours de leur premier épisode psychotique ($p < 0.02$), de même qu'avec l'amélioration de ces mêmes symptômes après 3 mois de traitement ($p < 0.05$). La valeur prédictive du génotype dans la détermination de la réponse au traitement, indépendamment de la symptomatologie initiale, était de 42% pour les symptômes négatifs (306).

Récemment, des chercheurs se sont intéressés aux rôles potentiels de la transmission noradrénergique dans le traitement des symptômes négatifs, étant donné que cette dernière contribue à la libération de dopamine au niveau cortical (308). Ils ont comparé les effets de médicaments modulant la transmission noradrénergique sur la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal et du noyau accumbens chez des rats. Les résultats ont montré que l'administration de reboxétine (un inhibiteur sélectif des transporteurs noradrénergiques) en association avec le RX821002 (un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_2) augmentait de façon considérable la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal médial, mais pas au niveau du noyau accumbens, montrant ainsi une activation sélective de la voie mésocorticale. Ces résultats étaient également mis en évidence lorsque la reboxétine et le RX821002 étaient administrés de façon conjointe avec de l'halopéridol ou de la clozapine. L'augmentation sélective de la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal a donc été permise par un blocage simultané des transporteurs noradrénergiques et des récepteurs adrénergiques α_2 (qui préviennent le feedback négatif lié aux autorécepteurs sur l'activité noradrénergique). La miansérine et la mirtazapine sont deux antidépresseurs possédant une activité antagoniste sur les récepteurs adrénergiques α_2 , et parmi les antipsychotiques, la quétiapine, la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine possèdent également une affinité importante pour les récepteurs adrénergiques α_2 .

Les mécanismes pharmacologiques impliqués dans l'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes dépressifs d'une part, et sur les symptômes négatifs d'autre part, semblent donc étroitement liés.

D. Activité pro-cognitive des antipsychotiques

Le développement de stratégies thérapeutiques pour améliorer les dysfonctionnements cognitifs reste un des objectifs principaux dans le traitement de la schizophrénie. Or, les antipsychotiques ont démontré dans plusieurs études qu'ils réduisaient le déficit cognitif chez les patients schizophrènes. Une méta-analyse (309) a démontré l'efficacité des antipsychotiques atypiques sur l'amélioration des fonctions cognitives (15 études, $p=0.0004$), et ces conclusions ont pu être répliquées par de nombreuses études ensuite (310). Une méta-analyse plus récente (311) retrouve une amélioration de certaines fonctions cognitives chez les patients traités par rispéridone, et des études ont également montré une amélioration des

fonctions cognitives chez les patients traités par olanzapine (312), clozapine (313), quétiapine (314), ziprasidone (315) et aripiprazole (316). Plusieurs études ont mis en évidence une supériorité des antipsychotiques atypiques dans cette indication en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels comme l'halopéridol (310).

Cependant, la supériorité des antipsychotiques atypiques sur l'amélioration des fonctions cognitives chez les patients schizophrènes est actuellement controversée (315). La plupart des études ayant conclu à leur supériorité en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels souffrent de nombreux biais, tels que la faible taille de leurs échantillons, la courte durée du traitement, ou l'utilisation de posologies relativement élevées de neuroleptiques conventionnels. Keefe et ses collaborateurs ont réalisé plusieurs études comparant l'évolution des fonctions cognitives chez des patients schizophrènes recevant des antipsychotiques atypiques ou conventionnels. Dans la première (317), incluant 167 patients, les résultats mettent en évidence une absence de différence significative entre l'efficacité de l'olanzapine et celle de l'halopéridol ; dans la seconde (318), incluant 414 patients, les résultats montrent une amélioration significative des fonctions neurocognitives dans chaque groupe de traitement ($p < 0.001$ pour l'olanzapine et la rispéridone, $p = 0.04$ pour l'halopéridol) sans différence significative entre eux ; dans la troisième enfin (315), les conclusions sont identiques, avec une amélioration significative dans tous les groupes de traitements (olanzapine, $p < 0.002$; perphénazine, $p < 0.001$; quétiapine, $p < 0.001$; rispéridone, $p < 0.001$; ziprasidone, $p < 0.06$) sans différence significative entre eux. D'autres auteurs, dans une méta-analyse incluant 12 articles (311), ne retrouvent pas de différence entre les effets sur les symptômes cognitifs de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine, et ceux de l'halopéridol.

L'amélioration des symptômes cognitifs doit être mise en lien avec les modifications cliniques, l'utilisation de traitements anticholinergiques, ou la présence de symptômes extrapyramidaux. La supériorité des antipsychotiques atypiques n'est donc pas clairement établie. Sur le plan neurophysiologique, les fonctions cognitives sont probablement en lien avec certains sous-types de récepteurs au sein des systèmes de neurotransmission (dopaminergique, sérotoninergique, adrénérgique et cholinergique), et donc la variabilité des affinités pour ces récepteurs entre les différents antipsychotiques serait responsable de leur action sur les fonctions cognitives (309).

Les molécules possédant un effet antagoniste sur les récepteurs cholinergiques de type muscariniques ont montré sur des modèles animaux une détérioration de la mémoire et des capacités d'apprentissage (309). Or, des molécules comme l'olanzapine et la clozapine possèdent des effets anticholinergiques, mais elles ont pu montrer une efficacité dans l'amélioration des fonctions cognitives (319).

Physiologiquement, la dopamine freine la libération d'acétylcholine. Le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques lève ce frein et induit une libération accrue d'acétylcholine, principalement au niveau du cortex préfrontal en ce qui concerne les antipsychotiques atypiques. Cette augmentation de la libération d'acétylcholine dans le cortex préfrontal serait responsable de l'amélioration des capacités mnésiques, et elle n'est pas retrouvée lors de l'utilisation de neuroleptiques conventionnels (320).

Le déséquilibre entre les concentrations de dopamine et d'acétylcholine est à l'origine des mouvements anormaux induits par les neuroleptiques. Il doit donc exister un équilibre entre les effets anticholinergiques et l'effet de blocage dopaminergique des antipsychotiques atypiques, qui explique les effets de cette classe médicamenteuse sur le fonctionnement cognitif.

Le système noradrénergique est reconnu pour être également impliqué dans les dysfonctionnements cognitifs chez les patients schizophrènes (147). Les molécules possédant une activité agoniste α_2 -adrénergique ont démontré qu'elles potentialisaient les fonctions cognitives sur des modèles animaux et chez des adultes sains (309). Or, comme cela a pu être cité précédemment, la quétiapine, la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine sont des antipsychotiques qui possèdent une affinité importante pour les récepteurs adrénérgiques α_2 . Cependant, leur activité antagoniste ne permet pas de conclure quant à une efficacité sur le plan cognitif de ces traitements par le biais de la transmission noradrénergique.

Les fonctions cognitives sont essentiellement liées au fonctionnement dopaminergique au niveau du cortex préfrontal. Les récepteurs dopaminergiques D_1 , exprimés dans le cortex préfrontal, sont impliqués dans la mémoire de travail. Les récepteurs D_2 sont également impliqués dans les performances cognitives, par leur rôle dans les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation (301). Le déficit cognitif de la schizophrénie serait donc en partie lié au déficit dopaminergique observé au niveau du cortex préfrontal (321). Or, les antipsychotiques atypiques augmentent l'activité dopaminergique de façon spécifique au niveau du cortex préfrontal, contrairement aux neuroleptiques conventionnels (320). En effet,

le blocage dopaminergique exercé par les neuroleptiques conventionnels ne se fait pas spécifiquement sur la voie mésolimbique, il intervient également sur la voie mésocorticale, ce qui pourrait de fait contribuer à l'augmentation du déficit cognitif (322).

La prépondérance de l'effet antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ sur l'effet de blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ exercée par les antipsychotiques de seconde génération joue également un rôle important dans leur effet bénéfique sur l'amélioration des fonctions cognitives (147). Leur action sur le système sérotoninergique permettrait de moduler le blocage dopaminergique, non seulement au niveau de la voie nigrostriée (ce qui explique l'incidence plus faible des effets extrapyramidaux), mais également au niveau de la voie mésocorticale.

De plus, les antipsychotiques atypiques se dissocient plus rapidement des récepteurs D₂ que les neuroleptiques conventionnels (320). Or, dans une étude (323) menée sur 410 patients schizophrènes ayant participé à l'étude CATIE, Sakurai et ses collaborateurs ont montré que la détérioration des fonctions cognitives était d'autant plus importante que le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D₂ était élevé, en particulier lorsque ce dernier atteignait et dépassait 77%.

Les molécules agissant sur le système sérotoninergique peuvent améliorer ou détériorer les fonctions cognitives, selon la localisation et le sous-type de récepteurs concernés. Par exemple, les molécules possédant un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A/2C} ont montré sur des modèles animaux une amélioration des performances cognitives en termes d'apprentissage (309), et les molécules possédant un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} ont montré une amélioration significative des fonctions cognitives chez les patients schizophrènes (324). La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques au niveau du cortex frontal entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans cette région, impliquée dans le contrôle de l'humeur et de certaines fonctions cognitives. L'activation de ces récepteurs semble indispensable pour permettre la libération de dopamine induite par les antipsychotiques (321). L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du cortex frontal active de façon indirecte les récepteurs 5-HT_{1A}, ce qui expliquerait l'efficacité des antipsychotiques comme la rispéridone ou l'olanzapine, qui n'interagissent pas avec les récepteurs 5-HT_{1A}. Récemment, une étude a montré que les patients présentant un polymorphisme C(-1019)G du gène codant pour le récepteur 5-HT_{1A} présentaient des symptômes négatifs et un déficit cognitif résistants aux traitements antipsychotiques (321).

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} est donc un élément crucial du mécanisme d'action neurochimique des antipsychotiques atypiques, et serait ainsi capable de corriger le déficit en neurotransmission dopaminergique au niveau du cortex frontal chez les patients schizophrènes. Cet effet est spécifiquement limité à la région du cortex frontal, et est associé à une amélioration des fonctions cognitives et des symptômes négatifs (321).

Il existe des interactions entre les différents systèmes. Par exemple, les récepteurs sérotoninergiques modulent l'activité des neurones cholinergiques (309). L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} permettrait également une modulation de la fonction glutamatergique déficiente. En effet, on retrouve des récepteurs 5-HT_{1A} sur les neurones glutamatergiques du cortex frontal. Or, un déficit de la transmission médiée par les récepteurs NMDA est responsable d'un déficit cognitif touchant notamment la mémoire de travail et la flexibilité mentale (325). Il existe également des interactions entre l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et les voies glutamatergiques (321)

L'ensemble de ces effets pourraient expliquer, au moins en partie, les effets pro-cognitifs des antipsychotiques atypiques.

III.Mécanismes d'action impliqués dans la synergie antidépresseur – antipsychotique

Les symptômes négatifs ou dépressifs de la schizophrénie ne répondent que partiellement aux antipsychotiques, mais sont susceptibles de s'améliorer lorsque l'action de ces derniers est potentialisée avec les antidépresseurs. Les mécanismes moléculaires sous-tendant cette potentialisation ne sont pas clairement définis. Cependant, les résultats paradoxaux selon lesquels un antipsychotique, antagoniste sérotoninergique, et un antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, peuvent, lorsqu'ils sont associés, améliorer les symptômes négatifs ou dépressifs, suggèrent que ces traitements pharmacologiquement distincts doivent partager des mécanismes finaux communs (117).

Actuellement, même si les mécanismes précis sous-tendant cette synergie d'action antipsychotique-antidépresseur ne sont pas définis avec certitude, il existe plusieurs hypothèses.

A. Interactions pharmacocinétiques

Les antidépresseurs sont susceptibles de provoquer une augmentation des concentrations sériques en antipsychotiques par le biais d'interactions pharmacocinétiques (par exemple, en inhibant les enzymes du cytochrome P450), ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'efficacité clinique constatée (115). Les études ayant spécifiquement examiné les interactions cinétiques entre antidépresseurs et antipsychotiques, conventionnels ou atypiques, restent cependant peu nombreuses.

1. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Les ISRS sont des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, et principalement des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6, responsables du métabolisme des antipsychotiques. C'est pourquoi l'association des ISRS avec les antipsychotiques est particulièrement à même de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers.

Les études concernant les interactions pharmacocinétiques entre les ISRS et les neuroleptiques conventionnels sont relativement anciennes, et fournissent des données contradictoires selon les molécules concernées, mais également parfois pour une même molécule. La fluoxétine (20mg/jour), prescrite pendant 6 semaines à des patients schizophrènes stabilisés sous traitement neuroleptique retard, a provoqué une augmentation des taux sériques en fluphénazine et en halopéridol de 65% et 20%, respectivement (121). Le citalopram (40mg/jour), prescrit en association avec un traitement de fond neuroleptique stabilisé pendant plus de 6 semaines, ne modifie pas de façon significative le taux sérique de ce dernier, en comparaison avec un placebo (201,326). La sertraline (50mg/jour) a quant à elle été étudiée essentiellement en association avec l'halopéridol. Dans une première étude (174) menée sur 16 patients pendant 2 semaines, les auteurs ne mettent pas en évidence de modification des concentrations plasmatiques totales en halopéridol. Cependant, le ratio entre halopéridol réduit (métabolite inactif) et halopéridol a diminué de façon significative (de 0.94 +/- 0.65 à 0.39 +/- 0.27, $p < 0.05$). On retrouve des résultats opposés dans une seconde étude (129), contrôlée, randomisée, menée sur 36 patients pendant 8 semaines, dans laquelle aucun des dosages réalisés toutes les deux semaines ne mettait en évidence de modification

significative des concentrations plasmatiques en halopéridol ou halopéridol réduit durant le traitement par sertraline et par placebo.

En revanche, toutes les études ayant évalué les effets pharmacocinétiques de l'association entre un ISRS et un antipsychotique atypique retrouvent une augmentation des concentrations sériques en antipsychotique. La fluoxétine augmente les concentrations sériques en clozapine jusqu'à 50% (115). La paroxétine provoque une augmentation des concentrations sériques moyennes en palipéridone à libération prolongée chez les sujets sains (327). La fluvoxamine (100mg/jour), associée à l'olanzapine (10-20mg/jour), en augmente significativement les concentrations sériques (de 31 +/- 15ng/mL à 56 +/- 31ng/mL, $p < 0.01$) après 8 semaines de traitement (328). Elle multiplie également les concentrations sériques en clozapine d'un facteur pouvant aller jusqu'à 5. Cet effet peut présenter un intérêt particulier pour les patients présentant une résistance d'origine métabolique à la clozapine (métaboliseurs dits rapides, dont les concentrations sériques en clozapine n'atteignent pas le seuil minimal d'efficacité de 350 microg/L). Pour cette catégorie de patients, l'introduction adjuvante de faibles doses de fluvoxamine (50mg/jour) associées à un contrôle rapproché des taux plasmatiques en clozapine, permettrait de ralentir le métabolisme de la clozapine par inhibition des enzymes du cytochrome P450 et ainsi d'atteindre la concentration minimale efficace (329).

Enfin, la sertraline (50mg/jour) ne provoque pas de modification des concentrations plasmatiques en rispéridone (4-6mg/jour) ou en 9-hydroxyrispéridone (9-OH-rispéridone), son métabolite actif. En revanche, lorsque la posologie de sertraline est augmentée (100-150mg/jour), on constate une augmentation des taux plasmatiques de la fraction active de rispéridone (somme des concentrations en rispéridone et 9-OH-rispéridone), d'environ 15% pour une posologie 100mg/jour de sertraline, et de plus de 35% pour une posologie de 150mg/jour de sertraline (330).

La sertraline, et peut être d'autres antidépresseurs de la même classe, pourrait donc posséder un effet inhibiteur dose-dépendant sur les enzymes du cytochrome P450.

2. Autres antidépresseurs

Dans une revue de la littérature (44), Plasky rapporte une augmentation de 50% des concentrations plasmatiques en neuroleptiques et de 70% des concentrations plasmatiques en tricycliques lorsque ces deux classes thérapeutiques sont prescrites de façon conjointe.

Récemment, dans une étude (251) menée pendant 24 semaines sur 35 patients, l'aripiprazole (5mg/jour) a provoqué une augmentation progressive et significative ($p < 0.00001$) des concentrations sériques en clomipramine (100 à 300mg/jour). Les concentrations plasmatiques en aripiprazole n'ont cependant pas été mesurées dans cette étude.

En ce qui concerne les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, certains résultats, issus d'études ouvertes, mettent en évidence une augmentation des taux sériques en clozapine lorsque cette dernière est prescrite en association avec la duloxétine (64), tandis que d'autres ne retrouvent pas de modifications lors d'une association avec la venlafaxine (331).

Enfin, la mirtazapine (30mg/jour) n'a pas montré de modifications significatives des concentrations plasmatiques des antipsychotiques atypiques, à savoir la clozapine, la rispéridone ou l'olanzapine, ni de leurs métabolites actifs, la norclozapine ou la 9-OH-rispéridone (136). Ces résultats montrent que les effets de la mirtazapine sur le métabolisme de la clozapine, de la rispéridone et de l'olanzapine sont négligeables. En effet, la mirtazapine, contrairement à d'autres antidépresseurs, ne possède que de minimes effets inhibiteurs sur les isoformes 1A2, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450, et n'est donc pas à priori susceptible de provoquer des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives avec les substrats de ces isoformes, comme les antipsychotiques atypiques.

Etant donné la toxicité potentielle d'une élévation trop importante des taux sériques en antipsychotiques, et particulièrement en ce qui concerne la clozapine, un suivi biologique rapproché devrait être réalisé en cas de prescription simultanée d'un antipsychotique et d'un antidépresseur, notamment s'il s'agit d'un ISRS.

Cependant, les interactions pharmacocinétiques ne suffisent pas pour expliquer l'efficacité de l'association antidépresseur-antipsychotique sur le traitement des symptômes dépressifs et négatifs. En effet, l'augmentation des posologies en antipsychotiques n'est pas toujours corrélée à une meilleure efficacité, et est même souvent associée à une majoration des effets secondaires. D'autres mécanismes sont donc probablement impliqués.

B. Dopamine, sérotonine et noradrénaline

1. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Les ISRS sont les traitements antidépresseurs les plus fréquemment associés aux antipsychotiques, notamment dans le traitement des dépressions avec caractéristiques psychotiques, mais également dans le traitement des épisodes dépressifs chez les patients schizophrènes. Cette association a également pu démontrer son efficacité dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. L'ensemble de ces effets pourrait être expliqué par une action antidépressive aspécifique, mais de nombreuses publications se positionnent en faveur d'une modulation spécifique de certains systèmes moléculaires, principalement le système sérotoninergique, différente des effets induits par chaque traitement individuellement. Les mécanismes précis de cette action sont encore mal connus.

Afin de tester l'hypothèse d'une action spécifique sur le système sérotoninergique, Silver et Shmugliakov (112) ont comparé les effets de deux traitements adjuvants : la fluvoxamine, agissant sur le système sérotoninergiques, et la maprotiline, agissant sur le système noradrénergique, prescrits pendant 6 semaines, en double aveugle, à 25 patients schizophrènes présentant une symptomatologie négative prédominante. Ils ont mis en évidence une amélioration significative des symptômes négatifs chez les patients recevant de la fluvoxamine, mais pas dans le groupe recevant de la maprotiline. Ils ne mettaient pas en évidence de modification du score à la MADRS. Les auteurs concluent donc que le mécanisme par lequel la fluvoxamine améliore les symptômes négatifs est lié à son action spécifique sur le système sérotoninergique, et que ce dernier est distinct de son action antidépressive.

Le système sérotoninergique semble donc bien impliqué dans la synergie d'action ISRS-antipsychotique. Cependant, paradoxalement, la clozapine, un antagoniste sérotoninergique, produit les mêmes effets cliniques sur l'amélioration des symptômes négatifs qu'une association entre l'halopéridol, antagoniste dopaminergique, et la fluvoxamine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et donc facilitateur de la transmission sérotoninergique. De plus, l'association d'un ISRS et de la clozapine permet de potentialiser ses effets (122).

Récemment, il a pu être démontré que, parallèlement à l'amélioration clinique des symptômes négatifs chez des patients schizophrènes recevant de la fluvoxamine en association avec leur traitement antipsychotique par halopéridol, on retrouvait une diminution de l'expression corticale des récepteurs 5-HT_{2A} (127), et une augmentation significative de l'ARN messager codant pour les récepteurs 5-HT_{2A}, et 5-HT₇ (332). Les mécanismes sous-tendant les effets cliniques des associations thérapeutiques se situent donc probablement en aval des effets pharmacologiques initiaux individuels des traitements. Chertkow et ses collaborateurs émettent l'hypothèse d'un effet sérotoninergique indirect par le biais des récepteurs 5-HT₂ localisés sur les voies GABAergiques (333).

L'association d'un antidépresseur ISRS avec un antipsychotique atypique semble permettre l'augmentation la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal (216). Or, comme cela a été dit précédemment, une diminution de l'activité dopaminergique au niveau du cortex préfrontal est associée à une majoration des symptômes négatifs, et une diminution de l'activité noradrénergique est retrouvée dans les états dépressifs.

L'activation des récepteurs 5-HT_{1A} et/ou l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A/2C} jouent un rôle modulateur sur la libération corticale de dopamine (302), ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, que l'association des ISRS et des antipsychotiques augmente de façon importante et sélective les concentrations en dopamine au niveau du cortex préfrontal, en comparaison avec chaque traitement pris individuellement (334). En effet, en mesurant par microdialyse les concentrations extracellulaires en dopamine, noradrénaline et sérotonine dans le cortex préfrontal de rats recevant un ISRS (de la fluoxétine ou de la sertraline) en association avec un antipsychotique (conventionnel ou atypique), Zhang et ses collaborateurs (334) ont mis en évidence que l'association d'un ISRS et d'un antipsychotique atypique (olanzapine, clozapine, ou rispéridone) provoque de façon constante une augmentation des concentrations en dopamine au niveau du cortex préfrontal, associée à une augmentation de la noradrénaline si l'ISRS utilisé est la fluoxétine, à des taux significativement plus importants que ceux obtenus pour chaque traitement séparément. Lors de l'association de la fluoxétine avec l'olanzapine, l'augmentation des concentrations en dopamine et noradrénaline était plus importante (361±28% et 272±16%, respectivement) et plus durable que pour les autres associations thérapeutiques, et était en outre associée à une augmentation de la concentration en sérotonine supérieure à celle observée avec la fluoxétine seule. Au contraire, l'association

d'halopéridol avec la fluoxétine n'augmente pas les taux de monoamines au niveau du cortex frontal de façon plus importante que la fluoxétine seule.

On constate donc qu'au-delà de la modulation de la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex préfrontal provoquée par l'association d'un ISRS et d'un antipsychotique atypique de façon générale, l'association de la fluoxétine et de l'olanzapine semble produire des effets spécifiques et supérieurs à ceux des autres associations thérapeutiques, qui pourraient expliquer l'efficacité particulière de cette association dans le traitement des symptômes dépressifs.

Les antipsychotiques possèdent également une action modulatrice sur l'activité de la tyrosine hydroxylase, enzyme catalysant la synthèse dopaminergique (333). Une action spécifique sur la tyrosine hydroxylase permettrait d'expliquer certaines modifications observées sur les concentrations en dopamine observées lors de l'administration conjointe d'un ISRS et d'un antipsychotique. Chertkow et ses collaborateurs (127) ont étudié le métabolisme de la dopamine et de la sérotonine au niveau de différentes aires encéphaliques chez des rats, après l'administration répétée pendant 30 jours d'un traitement soit par halopéridol, soit par fluvoxamine, soit par une association des deux précédents, soit par clozapine. Ils ont pu mettre en évidence des modifications métaboliques avec l'association de la fluvoxamine et de l'halopéridol, avec notamment une diminution du turnover dopaminergique au niveau du cervelet et une augmentation de la tyrosine hydroxylase et des métabolites de la dopamine au niveau du striatum. Ces modifications étaient différentes de celles observées avec chacun des traitements individuellement (les effets observés avec l'halopéridol seul étant du même ordre mais d'intensité beaucoup plus faible), mais comparables avec celles observées chez les rats recevant de la clozapine. Les concentrations plasmatiques en fluvoxamine et en halopéridol étaient identiques que les traitements soient donnés seuls ou en association, ce qui permet d'écarter l'hypothèse d'éventuelles interactions pharmacocinétiques. La fluvoxamine pourrait donc moduler les effets de l'halopéridol sur le métabolisme de la dopamine, possiblement par le biais d'une activation accrue de la tyrosine hydroxylase.

Les associations thérapeutiques pourraient enfin agir en modifiant la plasticité neuronale, par modulation de l'expression de certains gènes. La fluoxétine, lorsqu'elle est associée à l'olanzapine, entraîne par exemple à moyen terme la suppression de l'induction de deux gènes de réponse précoce (gènes activés de façon rapide et transitoire en réponse à une grande variété de stimuli cellulaires), *CREB* et *c-fos*, ce qui provoque des modifications à long terme

au niveau de la synapse (335). Dell'aversano et ses collaborateurs (336) ont récemment démontré que l'association d'un antidépresseur ISRS, le citalopram, et d'un neuroleptique, l'halopéridol, provoquait des modifications dans l'expression des gènes impliqués dans la plasticité synaptique, *Homer1* et *p11*. *Homer1a* et *ania-3* sont deux variantes de *Homer1* induites par un gène de réponse précoce, dont l'expression est modulée par les antipsychotiques et par les molécules ayant une action sur le système sérotoninergique. Ils interviennent sur la transmission dopaminergique. Le gène *p11* intervient sur la transmission sérotoninergique, en régulant la localisation des récepteurs 5-HT_{1B} à la surface de la cellule. Son expression est diminuée dans des modèles animaux de dépression, et augmentée par des prise répétées de traitements antidépresseurs. Ces gènes sont susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie d'une part, et de la dépression d'autre part. Leurs résultats ont mis en évidence une induction de l'expression de *Homer1a* au niveau du striatum par l'association du citalopram et de l'halopéridol supérieure à celle observée avec l'halopéridol seul, le citalopram seul n'ayant aucun effet à ce niveau. On ne met pas en évidence de différence significative entre les différents traitements sur l'expression de *p11* au niveau cortical. Ces résultats montrent donc que l'association de l'halopéridol avec le citalopram exerce des effets synergiques sur l'expression du gène *Homer*. Le citalopram pourrait donc influencer les effets de l'halopéridol sur la transmission dopaminergique en modulant l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique.

2. Autres antidépresseurs

D'autres classes d'antidépresseurs, présentant des mécanismes d'action différents de ceux des ISRS, se sont également montrées efficaces sur les symptômes dépressifs, négatifs, voire positifs, en association avec des traitements antipsychotiques.

La réboxétine est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la noradrénaline, et qui possède également une activité très faible sur les transporteurs de la sérotonine. Elle possède un effet modulateur sur les cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, ce qui entraîne une augmentation sélective de la disponibilité en dopamine au niveau du cortex préfrontal (337). Elle a montré son efficacité en tant que traitement adjuvant sur les symptômes dépressifs et négatifs chez des patients schizophrènes (71).

Les antidépresseurs possédant une activité d'antagoniste 5-HT₂, tels que la miansérine ou la mirtazapine, ont été étudiés principalement en association avec les neuroleptiques conventionnels. En effet, le but était d'associer leur effet d'antagoniste 5-HT₂ à celui d'antagoniste D₂ des neuroleptiques pour obtenir un profil d'action se rapprochant de celui des antipsychotiques atypiques. La miansérine a ainsi démontré son efficacité sur les symptômes dépressifs comme traitement adjuvant à l'halopéridol ou à la perphénazine, et a également permis une amélioration modérée des symptômes positifs chez 18 patients schizophrènes résistants au traitement (143). La mirtazapine s'est quant à elle montrée supérieure au placebo en association avec les neuroleptiques conventionnels dans l'amélioration des symptômes négatifs et positifs chez des patients schizophrènes dont la symptomatologie persistait malgré l'essai plusieurs traitements antipsychotiques (135). Un traitement antagoniste 5-HT₂ permet donc de potentialiser l'effet antipsychotique des traitements neuroleptiques de première génération.

Au total, l'efficacité spécifique de l'association d'un antidépresseur avec un antipsychotique semble donc liée à un effet de modulation essentiellement des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore clairement définis à ce jour.

C. GABA (acide gamma-aminobutyrique) et glutamate

Le système glutamatergique pourrait agir sur la libération de dopamine mésolimbique en la réduisant par le biais d'une activation des neurones inhibiteurs GABAergiques. Une réduction de la transmission NMDA conduirait donc à une libération accrue de dopamine. Les mécanismes impliquant les systèmes GABAergiques modulent donc également de façon indirecte la transmission dopaminergique.

Les antipsychotiques peuvent en eux-mêmes modifier l'expression des récepteurs GABA, les taux extracellulaires de GABA, les transporteurs et les récepteurs au glutamate. Comme cela a pu être dit précédemment, la potentialisation de l'effet des antipsychotiques par les antidépresseurs ne peut être expliquée simplement en additionnant les effets pharmacologiques individuels des traitements. Les mécanismes sous-jacents pourraient également comprendre une modulation sélective et ciblée du système GABAergique (338). Il faut souligner qu'il existe des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ localisés sur les voies

GABAergiques au niveau cortical, qui pourraient potentiellement exercer un effet indirect modulateur à ce niveau, la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} provoquant une libération de glutamate (333).

L'association d'un antidépresseur et d'un antipsychotique peut également exercer des effets directs sur le système GABAergique. Au niveau du cortex frontal de rats ayant reçu différents traitements en injection intrapéritonéale pendant 30 jours (halopéridol, fluvoxamine, clozapine, halopéridol+fluvoxamine, ou un placebo), des chercheurs (339) ont pu mettre en évidence des modifications au niveau de l'expression de certaines protéines lorsque l'halopéridol était associé avec la fluvoxamine, notamment au niveau de la GAD67, une enzyme catabolisant la décarboxylation du glutamate en GABA, et aussi de la Protéine Kinase C (PKC), impliquée dans la modulation de l'activité des récepteurs GABA (par phosphorylation). Ces effets étaient différents de ceux observés chez les rats recevant uniquement de l'halopéridol ou de la fluvoxamine, mais se rapprochaient de ceux observés chez les rats recevant de la clozapine. On met également en évidence une diminution de l'expression des récepteurs aux PKC activées dans le cortex de patients schizophrènes recevant un traitement associant un ISRS et un antipsychotique (333).

Récemment, Silver et ses collaborateurs (332) ont pu mettre en évidence par RT-PCR une augmentation significative de l'expression des ARN messagers codant pour certains récepteurs GABA (GABA(A) β 3) et une diminution de l'ARN messager codant pour un type de PKC (PKC β 2) chez des patients schizophrènes recevant de la fluvoxamine en association avec un antipsychotique. Danovitch et ses collaborateurs (340) ont encore apporté des précisions quant à ces mécanismes modulant les voies liées au GABA. En analysant le cortex préfrontal de rats ayant reçu dans l'heure précédente des injections intrapéritonéales de fluvoxamine, d'halopéridol, des deux traitements associés, ou de clozapine, ils ont mis en évidence une modification de la répartition au niveau cellulaire de certaines sous-unités (β 2/3) du récepteur GABA, avec une diminution de leur taux dans la fraction cytosolique et une augmentation dans le compartiment membranaire, lorsque les rats avaient reçu une association ISRS et antipsychotique, ou de la clozapine. De plus, ils retrouvaient chez ces mêmes rats une augmentation du taux de phosphorylation des sous-unités β du récepteur GABA(A), effet qui disparaissait si les rats avaient auparavant reçu un traitement inhibiteur de la PKC. Aucune modification dans l'expression des protéines du récepteur GABA n'était mise en évidence avec la fluvoxamine ou l'halopéridol seuls.

Ces résultats montrent donc que l'association d'un ISRS et d'un antipsychotique joue un rôle dans la régulation la fonction des récepteurs GABA, probablement par le biais de voies dépendantes de la PKC.

Les récepteurs métabotropiques au glutamate pourraient également être impliqués dans la synergie d'action entre antidépresseur et antipsychotique. Ce sont des récepteurs couplés aux Protéines G (tout comme les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques). Les phénomènes de transduction du signal cellulaire via les protéines G couplées aux récepteurs pourraient représenter un lieu d'action des antidépresseurs, et il s'agit du site d'action supposé du lithium. Or, lorsqu'un traitement par fluvoxamine est associé à un traitement par antipsychotique, on constate des modifications au niveau de l'expression de certains gènes liés à ce type de récepteurs (127).

Les récepteurs NMDA sont d'autres récepteurs glutamatergiques sur lesquels les traitements antidépresseurs et antipsychotiques pourraient exercer un effet. Chez les patients schizophrènes, il existe une diminution de l'expression au niveau du cortex préfrontal des récepteurs NMDA. Or, l'olanzapine et la clozapine ont pour effet de faciliter la transmission corticale médiée par les récepteurs glutamatergiques NMDA, ce qui serait en partie responsable de leur efficacité sur les symptômes négatifs. La réboxétine est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, qui a pu montrer une potentialisation des effets du raclopride (un antagoniste sélectif des récepteurs D₂) sur la transmission corticale médiée par les récepteurs NMDA (341). En association avec la clozapine, la réboxétine a également montré une potentialisation de la transmission médiée par les récepteurs NMDA au niveau du cortex préfrontal, les effets de l'association de l'olanzapine et de la réboxétine étant significativement supérieurs à ceux de l'olanzapine ou de la reboxétine seules ($p < 0.001$ pour chaque traitement) (341).

D. Facteurs neurotrophiques et cytokines

Une étude a démontré des modifications dans les taux d'expression des récepteurs à l'interleukine 8 (IL-8) chez des patients recevant de la fluvoxamine en association avec leur traitement antipsychotique (127). Or, chez les patients schizophrènes ne recevant pas de traitement, on peut retrouver une augmentation pathologique des récepteurs à l'IL-8. Il est

donc possible que l'association de la fluvoxamine et d'un antipsychotique contribue à réguler l'augmentation pathologique des récepteurs à l'IL-8 chez les patients schizophrènes.

Les antipsychotiques et les antidépresseurs possèdent également des effets sur la neurogénèse, notamment au niveau de l'hippocampe, dont le volume est réduit chez les patients présentant une dépression ou une schizophrénie (342). Ces effets seraient possiblement en lien avec l'expression de certains facteurs, comme les facteurs de transcription, mais également les facteurs neurotrophiques.

Les facteurs neurotrophiques comme le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), le NGF (nerve growth factor) et le FGF-2 (fibroblast growth factor) sont impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie, de la dépression, ainsi que dans la réponse au traitement. Ils jouent un rôle dans le développement neuronal et la différenciation, et dans l'orchestration de la réponse neuronale aux facteurs de stress (343). Ce sont également des facteurs clés dans la modulation de la plasticité neuronale, par le biais de la synaptogénèse, et de l'activité synaptique (300), au niveau des systèmes monoaminergiques (dopamine, sérotonine) et également des systèmes GABA-ergiques et cholinergiques. Par exemple, le BDNF favorise la survie et la différenciation des neurones sérotoninergiques (344). On retrouve une diminution de l'expression du BDNF chez les patients schizophrènes, notamment lors du premier épisode psychotique (343,345), mais également chez les patients déprimés (346), en comparaison avec des sujets contrôles sains. Chez les patients schizophrènes, la diminution de l'expression du BDNF est corrélée à l'altération des fonctions cognitives, en particulier la mémoire immédiate (347).

Dans des modèles animaux, la fluoxétine augmente la production d'ARN messagers codant pour le BDNF dans les structures appartenant aux voies mésocorticale et mésolimbique, notamment le cortex préfrontal, et également au niveau de l'hippocampe (348). D'autres antidépresseurs, comme les tricycliques et les IMAO, provoquent également une élévation des concentrations en BDNF au niveau du cortex frontal de 10 à 30%, lorsqu'ils sont administrés de façon répétée (349). Chez des patients traités par antidépresseurs, on constate également une augmentation des taux sériques de BDNF (333,344,346).

Les effets bénéfiques des antipsychotiques dans la schizophrénie seraient également liés, au moins en partie, à leurs interactions avec le BDNF et son récepteur (350). L'halopéridol et la clozapine ont montré dans des modèles animaux qu'ils augmentaient les concentrations en BDNF au niveau du cortex frontal de 8 à 10%, mais leurs effets au niveau d'autres régions du

Système Nerveux Central différent (349). Les effets neuroprotecteurs supérieurs alloués aux antipsychotiques atypiques en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels sont probablement liés à l'augmentation par ces derniers de l'expression du BDNF ou d'autres facteurs neurotrophiques (351).

L'administration d'une association fluoxétine-olanzapine augmente les taux d'ARN messagers codant pour le FGF-2 au niveau du cortex préfrontal, alors que cet effet n'est pas mis en évidence quand chaque traitement est administré individuellement (352). L'administration de quétiapine et de venlafaxine chez des rats prévient la diminution de l'expression du BDNF et de la prolifération cellulaire au niveau de l'hippocampe, induites par un stress chronique, et ce de façon synergique et dose-dépendante (342). Chez des patients schizophrènes recevant un traitement associant la fluvoxamine et un antipsychotique, on retrouve après 6 semaines une augmentation significative de l'expression de l'ARN messager codant pour le BDNF, ainsi que des concentrations plasmatiques en BDNF (332).

La modulation de l'expression des facteurs neurotrophiques et des voies de signalisation utilisant les cytokines constituent donc elles aussi des cibles hypothétiques de l'action conjointe des antidépresseurs et des antipsychotiques.

IV. Discussion

L'effet dysphorique qui a pu être mis en évidence lors d'un traitement par neuroleptiques conventionnels serait dû à un blocage complet des récepteurs dopaminergiques D_2 , non modulé par d'autres systèmes de transmission, ce qui entraîne une diminution de la transmission dopaminergique au niveau notamment de la voie mésolimbique (302).

L'activité antidépressive des antipsychotiques atypiques serait due au contraire à une modulation plus sélective du système de transmission dopaminergique, avec un équilibre entre l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D_2 d'une part et l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques $5-HT_2$ et/ou l'agonisme des récepteurs $5-HT_{1A}$ d'autre part (232,245). En effet, les récepteurs $5-HT_{1A}$, lorsqu'ils sont activés, soit de façon directe par une molécule agoniste, soit de façon indirecte par une molécule ayant un effet antagoniste $5-HT_2$, augmentent la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal. Ils jouent donc un rôle majeur et central dans le mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques.

Les antipsychotiques atypiques partagent en outre quelques cibles d'action avec certains antidépresseurs. En effet, certains d'entre eux (la quétiapine, la rispéridone, l'aripiprazole, ou l'olanzapine) possèdent une activité antagoniste sur les récepteurs α_2 -présynaptiques, tout comme la miansérine et la mirtazapine. Cette activité permet une augmentation sélective de la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (308), mais également une augmentation de la transmission noradrénergique et sérotoninergique. La ziprasidone et la zotépine augmentent également la transmission noradrénergique, de façon plus directe, en inhibant la recapture de la noradrénaline. L'effet antagoniste 5-HT₂, retrouvé avec la plupart des antipsychotiques atypiques, est également retrouvé avec la mirtazapine, et l'effet agoniste 5-HT_{1A} retrouvé avec la ziprasidone et l'aripiprazole par exemple, l'est également avec la miansérine, la mirtazapine, et certains ISRS.

L'amisulpride est une molécule qui possède quant à elle une affinité spécifique pour les récepteurs dopaminergiques mésolimbiques. Elle a démontré une efficacité antidépressive équivalente à celle de plusieurs antidépresseurs (230,231) ; or, à faible dose, elle possède un effet de blocage essentiellement sur les récepteurs dopaminergiques présynaptiques, ce qui augmente la transmission dopaminergique, et ce de façon préférentielle au niveau de la voie mésolimbique. Cet effet pourrait être responsable de son activité antidépressive. D'autres antipsychotiques atypiques ont également démontré leur profil d'action préférentiel au niveau de la voie mésolimbique (302), impliquée dans les processus cognitifs et émotionnels.

Les antipsychotiques atypiques, de par leur profil d'action impliquant une modulation de la transmission dopaminergique, sérotoninergique, et noradrénergique, se rapprochent donc par plusieurs aspects du profil d'action de certains antidépresseurs. L'implication de la transmission dopaminergique dans le mécanisme physiopathologique de la dépression est un fait reconnu (300). Leur activité antidépressive ayant été mise en évidence chez les patients schizophrènes (8,216,224,225), et pour certains en monothérapie dans les dépressions majeures (231,265), pourrait-on considérer qu'il s'agit d'une catégorie de traitements mixtes possédant à la fois des propriétés antidépressives et des propriétés antipsychotiques ?

La synergie d'action qui a pu être mise en évidence lors de l'association d'un traitement antidépresseur avec un antipsychotique, essentiellement dans le traitement des symptômes dépressifs et négatifs, va au-delà des interactions pharmacocinétiques, mises en évidence lors de l'association d'un ISRS (115,327–329) ou d'un tricyclique (44,251) avec un antipsychotique atypique, mais discutées lors de l'association avec les neuroleptiques conventionnels (121,174,201,326) ou avec les IRSNA (64,331), et absentes lors de

l'association avec la mirtazapine (136), malgré une efficacité prouvée sur le plan clinique. Cette synergie reposerait davantage sur une modulation spécifique des systèmes de neurotransmission, différente de celle qui peut être observée lors de l'utilisation de chaque traitement individuellement. L'association avec un ISRS provoque une augmentation sélective de la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (voie mésocorticale) (216,334), un effet supérieur à celui que possèdent déjà la plupart des antipsychotiques atypiques, et qui explique leur efficacité sur le traitement des symptômes négatifs. Le système sérotoninergique serait également impliqué (112,122,332,353), de façon directe d'une part, et de façon indirecte en modulant le système de transmission GABAergique (333), et donc indirectement la transmission dopaminergique. En outre, l'association des antipsychotiques atypiques avec la fluoxétine augmente également la transmission noradrénergique (216,334), et l'association spécifiquement de l'olanzapine et de la fluoxétine (commercialisé aux USA sous le nom de Symbax®) augmente également la transmission sérotoninergique, ce qui explique l'efficacité antidépressive de cette association. Ces effets ne sont pas retrouvés avec un neuroleptique conventionnel.

La modulation de l'activité de la tyrosine hydroxylase (127,333), et la modification de l'expression de certains gènes codant pour des facteurs ayant un rôle dans la plasticité synaptique (335,336), font également partie des effets induits par l'association des ISRS et des antipsychotiques. A terme, on retrouve là encore une modulation principalement de la transmission dopaminergique. L'association d'un antipsychotique avec la réboxétine, qui inhibe la recapture de la noradrénaline, provoque également une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale (337).

La mirtazapine, qui a démontré son efficacité comme adjuvant dans le traitement des symptômes négatifs et cognitifs, possède de nombreuses similitudes dans ses mécanismes d'action avec les antipsychotiques atypiques (antagonisme α_2 , 5-HT₂, agoniste 5-HT₁), ce qui pourrait expliquer qu'elle se démarque des autres antidépresseurs en termes d'efficacité également comme potentialisateur de l'effet antipsychotique.

Plusieurs systèmes de neurotransmission sont donc impliqués dans les mécanismes sous-tendant l'efficacité synergique des antidépresseurs et des antipsychotiques. Ces systèmes possèdent de nombreuses interactions entre eux, semblant pour la plupart aboutir à une modulation de la transmission dopaminergique.

Enfin, des recherches se tournent actuellement vers le rôle des facteurs neurotrophiques, tels que le BDNF et le FGF-2, qui seraient impliqués dans la genèse de la schizophrénie et de la dépression (343). Ils jouent un rôle important dans la plasticité neuronale, et leur concentration au niveau du cortex frontal est augmentée par l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et d'antidépresseurs (348–351).

I. Effets secondaires spécifiques aux antidépresseurs

A. Réactivation d'une symptomatologie délirante

La principale question soulevée par l'instauration d'un traitement antidépresseur chez des patients schizophrènes est de savoir si l'effet désinhibiteur des antidépresseurs pourrait réactiver une phase délirante.

Dans les premières études portant sur l'utilisation des antidépresseurs chez les patients schizophrènes, plusieurs auteurs ont pu rapporter que la prescription de tricycliques ou d'IMAO, en l'absence de traitement antipsychotique, pouvait provoquer une réactivation du délire, avec une exacerbation des phénomènes hallucinatoires et une majoration de la désorganisation psychique (354–356). Dans une étude (50) incluant 40 patients schizophrènes présentant une dépression postpsychotique, 2 patients parmi les 20 traités par imipramine ont présenté une exacerbation de leur symptomatologie délirante. Ces symptômes positifs ont spontanément régressé en 10 jours après l'arrêt de l'imipramine, sans modification du traitement antipsychotique. Après avoir étudié les données de la littérature, Petit (40) avait retrouvé des résultats issus d'études contrôlées montrant que les antidépresseurs étaient susceptibles d'aggraver la symptomatologie délirante lorsqu'ils étaient utilisés au cours d'une phase de décompensation psychotique aiguë, qu'ils soient ou non associés à un traitement antipsychotique.

Les données de la littérature vont cependant majoritairement à l'encontre d'une majoration des symptômes délirants lorsqu'un traitement antidépresseur, de quelque classe qu'il soit, est prescrit à un patient schizophrène. Dans une revue de littérature (10) incluant des études randomisées comparant les effets d'un antidépresseur à ceux d'un placebo chez des patients schizophrènes, Whitehead et ses collaborateurs ne retrouvent pas d'argument en faveur d'une détérioration de la pathologie psychotique sous l'effet des antidépresseurs. Trois études (48,73,84) en double aveugle concernant l'utilisation adjuvante de traitements tricycliques (imipramine et clomipramine) chez des patients schizophrènes, n'ont pas mis en évidence de

majoration des symptômes psychotiques chez aucun des patients inclus. Dans une revue de littérature récente (1), Felmet, Zisook et Kasckow concluent qu'aucune étude de grande envergure n'a confirmé la potentialité d'un effet des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur l'exacerbation des symptômes psychotiques. En effet, les auteurs ayant étudié les effets d'un traitement adjuvant par fluoxétine (24,55), par fluvoxamine (87,112), par sertraline (59) ou par escitalopram (132) ont montré que ces différents traitements n'influençaient pas de façon significative les symptômes positifs. Les résultats sont identiques en ce qui concerne les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline comme la venlafaxine (67), la duloxétine (65), la miansérine (141), la mirtazapine (69,139) ou la maprotiline (111,112). Les autres traitements antidépresseurs dont l'utilisation a pu être étudiée chez les patients schizophrènes, indépendamment de l'indication, comme la sélégiline (52), le moclobémide (53), la trazodone (140,141) ou le bupropion (72,92–95), se sont également révélés sans effet sur la majoration des symptômes psychotiques.

B. Majoration du risque suicidaire

Une autre question soulevée par l'utilisation de traitements antidépresseurs et leur effet potentiellement désinhibiteur, est de savoir s'ils sont susceptibles de majorer le risque suicidaire, déjà supérieur chez les patients schizophrènes en comparaison avec la population générale. Les données sont pauvres sur ce sujet.

Gaertner et ses collaborateurs (357) ont étudié le traitement pharmacologique de 61 victimes de suicide, et l'ont comparé à celui d'un groupe contrôle apparié selon l'âge, le sexe, et le diagnostic. Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne la durée d'hospitalisation, l'histoire de la maladie, et la fréquence des hospitalisations dans l'année précédant l'évaluation. On retrouve une proportion plus importante de patients schizophrènes (44.3%) parmi les suicidés en comparaison avec le groupe contrôle. En ce qui concerne le traitement, ils mettent en évidence que la moitié des patients schizophrènes qui se sont suicidés étaient traités de façon continue avec des posologies élevées d'antidépresseurs tricycliques, et que le traitement par lorazépam avait été diminué ou interrompu chez 40% d'entre eux dans les 10 jours précédant le passage à l'acte, ce qui représente des proportions plus élevées que dans le groupe contrôle. Les auteurs concluent que l'utilisation de doses élevées de tricycliques chez des patients schizophrènes doit être considérée comme

augmentant potentiellement le risque suicidaire. Dans une autre étude portant sur les comportements suicidaires (75), Haukka et ses collaborateurs ont mis en évidence que l'utilisation d'un traitement antidépresseur était associée à un taux plus élevé de tentatives de suicide. Cependant, l'utilisation d'un traitement antidépresseur est également corrélée à la présence d'une symptomatologie dépressive, elle-même responsable d'une majoration importante du risque suicidaire.

D'autres études, plus récentes, ne mettaient pas en évidence de différence significative entre le citalopram et le placebo en ce qui concerne la présence d'idéations suicidaires (9). Les idéations suicidaires émergeant au cours du traitement ne sont pas plus fréquemment retrouvées avec le citalopram qu'avec le placebo (76). Une autre étude (132) concernait l'escitalopram, dont l'utilisation adjuvante était comparée au placebo chez 40 patients schizophrènes. Au cours des 10 semaines de l'étude, on ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne risque suicidaire entre les patients recevant l'escitalopram et ceux recevant un placebo.

Cependant, l'akathisie possiblement induite par les ISRS peut être responsable d'une dysphorie intense, pouvant elle-même provoquer une majoration des idéations suicidaires (76). Il existe donc trop peu de données pour permettre de conclure quant au lien entre risque suicidaire et traitement antidépresseur spécifiquement chez les patients schizophrènes. Cependant, comme en population générale, une évaluation régulière du risque suicidaire doit être réalisée, surtout au moment de l'instauration du traitement antidépresseur.

C. Autres

Deux cas cliniques rapportent des effets indésirables isolés. Le premier (329) était un patient schizophrène de 30 ans dont la pathologie ne répondait pas au traitement, sa clozapinémie étant inférieure au seuil thérapeutique de 350 microg/L. Suite à l'introduction d'un traitement adjuvant potentialisateur par fluvoxamine, il a présenté un épisode maniaque, malgré l'absence d'antécédents du spectre de la pathologie bipolaire. Le second (358) était un patient souffrant d'une dépression post-psychotique, traité par olanzapine, chez qui un traitement par duloxétine a été introduit à la posologie de 60mg/jour. Parallèlement à l'amélioration sur le plan thymique, sont apparus de façon progressive des troubles

mictionnels de type obstructif (diminution du flux mictionnel, mictions incomplètes), qui ont totalement disparu une semaine après l'arrêt de la duloxétine.

On ne retrouve pas d'études concernant l'effet des antidépresseurs sur un éventuel virage maniaque de l'humeur. Cependant, ce risque étant un effet secondaire reconnu des antidépresseurs, plus important avec les tricycliques qu'avec les ISRS (359), une surveillance rapprochée de l'évolution thymique après l'introduction et pendant la poursuite du traitement antidépresseur s'avère nécessaire.

II. Effets secondaires liés à l'association antidépresseur - antipsychotique

A. Effets sur les symptômes extrapyramidaux

Dans une revue de littérature récente concernant l'utilisation adjuvante de traitements antidépresseurs chez des patients schizophrènes, Rummel, Kissling et Leucht (106) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre antidépresseur et placebo en ce qui concerne les sorties d'étude prématurées en raison d'effets indésirables, ni l'apparition de mouvements anormaux ou la majoration d'effets indésirables liés aux antipsychotiques. Aucun des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étudiés en tant que traitements adjuvants chez les patients schizophrènes n'a provoqué d'exacerbation des symptômes extrapyramidaux, qu'il s'agisse de la fluoxétine (121), la fluvoxamine (87,122,123,328), le citalopram (9,62,171,201), l'escitalopram (132) ou la sertraline (129,130,174,330). On ne retrouve pas non plus de majoration des effets extrapyramidaux pour les autres traitements antidépresseurs dont les études précisaient ce type d'effets secondaires, à savoir la mirtazapine (68,69,135,136,138,139) et la réboxétine (71,341). Shireen et Haleem (170) ont même démontré par expérimentation animale que la miansérine pouvait atténuer les troubles moteurs induits par l'halopéridol, et ce de façon dose-dépendante.

B. Syndrome métabolique

On parle de syndrome métabolique lorsqu'on retrouve chez un patient au moins 3 parmi les 4 troubles suivants :

- intolérance au glucose (insulinorésistance ou diabète de type II)
- obésité, particulièrement de type androïde
- hypertension artérielle (HTA)
- dyslipidémie, avec augmentation des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol.

La survenue d'un syndrome métabolique est un phénomène fréquent lors de la prise en charge au long cours des patients schizophrènes, et cette entité clinico-biologique fait partie des préoccupations quotidiennes des cliniciens. Le syndrome métabolique et les pathologies cardiovasculaires représentent en effet des causes importantes de morbidité et de mortalité chez les patients présentant des pathologies mentales sévères (360).

1. Rôle des antipsychotiques

La prévalence élevée du syndrome métabolique chez les patients schizophrènes a fait l'objet de nombreuses attentions au cours des dernières années, surtout depuis l'introduction des antipsychotiques de seconde génération. Les antipsychotiques conventionnels sont connus pour leur association à une altération de la tolérance au glucose (361), mais les antipsychotiques atypiques sont quant à eux associés non seulement à une prise de poids pouvant entrer rapidement dans le cadre d'une obésité, et également à d'autres composantes du syndrome métabolique comme les anomalies du métabolisme glucidique et lipidique (362). Les patients les plus jeunes, naïfs de traitement antipsychotique, et présentant un premier épisode psychotique, constituent une population particulièrement vulnérable aux effets secondaires métaboliques des antipsychotiques atypiques, puisqu'ils ont tendance à prendre plus de poids, et à développer rapidement des troubles glucidiques et lipidiques, dans les 8 à 12 semaines suivant l'introduction du traitement (360).

Les résultats de l'étude METEOR (363), étude transversale visant à évaluer la prévalence des troubles métaboliques et de l'HTA chez 2270 patients schizophrènes, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les antipsychotiques conventionnels et atypiques en

ce qui concerne la prévalence des troubles glycémiques, de la dyslipidémie ou du syndrome métabolique, mais retrouvaient par contre une prévalence plus élevée de l'HTA ($p=0.033$) chez les patients traités par antipsychotiques de première génération, et une proportion plus importante de patients rapportant une prise de poids de plus de 5kg dans le groupe recevant des antipsychotiques de seconde génération ($p<0.001$). Sur des analyses réalisées à postériori, on retrouve des fréquences significativement supérieures de troubles glycémiques (28.5 versus 22.0%, $p=0.006$), de cholestérol HDL bas (35.3 versus 29.7%, $p=0.023$) et de syndrome métabolique (36.7 versus 30.7%, $p=0.021$) chez les patients prenant des antipsychotiques de seconde génération.

L'obésité en elle-même ne constitue pas un facteur prédictif indépendant du risque coronarien chez les patients traités par antipsychotiques atypiques et ne présentant pas de syndrome métabolique (364). Cependant, au-delà de la prise de poids, la plupart des antipsychotiques de seconde génération, avec en tête de file la clozapine (360,362) et l'olanzapine (360), sont pourvoyeurs de plusieurs anomalies métaboliques entrant dans le cadre du syndrome métabolique. Des données émergentes suggèrent que, en plus de la prise en charge nutritionnelle, des traitements pharmacologiques, comme la metformine, sont efficaces dans le traitement et probablement la prévention des troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques (360).

Dans une revue de littérature (361), Kohen a montré que plusieurs auteurs avaient pu mettre en évidence une association entre le diabète et les troubles mentaux avant l'introduction des traitements antipsychotiques en 1952. Les patients schizophrènes pourraient donc être naturellement prédisposés à développer un diabète, qui serait alors souvent démasqué à l'occasion d'un traitement antipsychotique. Une autre revue (365), réalisée par Bou Khalil, retrouve elle aussi des arguments en faveur d'une association entre les pathologies mentales sévères, dont fait partie la schizophrénie, et le syndrome métabolique. Les patients souffrant de schizophrénie présenteraient une propension plus importante que la population générale à développer une obésité abdominale, une hypercortisolémie périphérique et une résistance à l'insuline notamment au niveau hépatique. Des recherches ont également pu mettre en évidence certaines caractéristiques génétiques communes entre la schizophrénie et le syndrome métabolique. Des mécanismes physiopathologiques seraient également partagés par le syndrome métabolique et l'épisode dépressif majeur (366).

Il semble donc que les liens entre schizophrénie, dépression et trouble métabolique soient plus profonds que les simples effets secondaires des traitements antipsychotiques. Au-delà d'une

éventuelle cause d'ordre génétique, le style de vie des patients schizophrènes, avec notamment la sédentarité, le tabagisme, le mauvais équilibre alimentaire, entre certainement en compte dans le développement du syndrome métabolique.

2. Rôle des antidépresseurs

En dehors des traitements antipsychotiques, les antidépresseurs, qui sont fréquemment utilisés chez les patients schizophrènes, sont également incriminés dans l'induction de certains des composants du syndrome métabolique, comme la prise de poids, l'intolérance au glucose, et les troubles lipidiques. De nombreux antidépresseurs ont montré des effets secondaires à type de prise de poids (367). Les tricycliques sont fréquemment responsables d'une prise de poids importante, notamment en ce qui concerne l'amitriptyline, tandis que les ISRS peuvent être responsables d'une faible perte de poids initiale, suivie d'une éventuelle prise de poids lors de la poursuite du traitement à long terme (368).

Rubin et ses collaborateurs (369) ont étudié l'association entre le diabète et l'utilisation des antidépresseurs sur une cohorte de 3,187 patients participant à un programme de prévention du diabète. L'utilisation d'un traitement antidépresseur était fortement associée au risque de diabète, sauf pour le groupe de patients traités par metformine. De même, dans une étude réalisée sur une cohorte de 165,958 patients, Andersohn et ses collaborateurs (370) ont montré qu'une consommation d'antidépresseurs depuis plus de 24 mois était associée à un risque accru de diabète (RR = 1.84, IC95 [1.35-2.52]). Les résultats étaient identiques pour les tricycliques et les ISRS. Cependant, lorsque les traitements étaient utilisés à des posologies plus faibles ou sur des durées moins longues, le risque de diabète n'était plus augmenté en comparaison avec les sujets contrôles.

L'analyse des données issues d'une étude de cohorte norvégienne incluant 25,315 sujets (371) a permis de mettre en évidence une association entre la prise d'un ISRS (n=461) et la présence d'une obésité abdominale (OR=1.40, IC95 [1.08-1.81]) ou d'une hypercholestérolémie (OR=1.36 [1.07-1.73]). Il existe également un lien entre le traitement par ISRS et la présence d'un diabète, mais non significatif. Pour la plupart des antidépresseurs (sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, n=131), leur utilisation était associée à une obésité abdominale et à une hypercholestérolémie, mais pour la paroxétine (n=187), on retrouve une

association avec l'obésité abdominale mais pas avec l'hypercholestérolémie. L'utilisation du citalopram (n=142) n'était quant à elle associée à aucun des éléments du syndrome métabolique.

Les tricycliques peuvent être responsables d'une insulino-résistance et d'une hypercholestérolémie, indépendamment de tout effet sur la prise de poids (368). En effet, après un traitement de 35 jours par amitriptyline ou paroxétine, Kopf et ses collaborateurs (372) ont montré que le taux de triglycérides avait augmenté uniquement chez les patients répondeurs à l'amitriptyline ($p < 0.05$). Cependant, dans cette même étude, les autres paramètres de métabolisme lipidique se sont améliorés de façon modérée (augmentation du HDL et baisse du LDL cholestérol), sans différence entre les groupes de traitement.

Des études expérimentales sur des modèles animaux ont cherché à démontrer les mécanismes sous-jacents à ces effets secondaires métaboliques des antidépresseurs. Sugimoto, Inoue et Yamada (373) ont montré que l'imipramine induisait une hyperglycémie, qui était de plus majorée lorsqu'un traitement préalable par un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A/2B/2C} ou 5-HT_{2B/2C} avait été administré. L'utilisation préalable d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ou 5-HT_{3/4} était sans effet, et l'hyperglycémie induite par l'imipramine était antagonisée par l'utilisation d'un agoniste 5-HT_{2B/2C}. L'injection intracérébro-ventriculaire d'imipramine provoquait également une élévation de la glycémie, elle aussi augmentée par l'utilisation préalable d'un antagoniste 5-HT_{2B/2C}. Ces résultats suggèrent que l'hyperglycémie induite par l'imipramine chez les souris pourrait être liée à son effet inhibiteur sur les récepteurs sérotoninergiques centraux 5-HT_{2C}.

Levkovitz et ses collaborateurs (374) ont montré que l'incubation de cellules hépatiques de rat avec de la paroxétine ou de la sertraline inhibait la phosphorylation de l'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate) normalement médiée par l'insuline, ce qui inhibe leur fonction. Ces résultats permettent donc de considérer les ISRS sélectionnés (la paroxétine et la sertraline) comme des inhibiteurs de la transmission insulinique, et par conséquent comme des inducteurs potentiels de la résistance cellulaire à l'insuline.

3. Association antidépresseur-antipsychotique

Peu d'études ont évalué spécifiquement les paramètres métaboliques chez les patients dont le traitement associait un antidépresseur et un antipsychotique. Dans une étude (139) menée

chez 21 patients schizophrènes dont le traitement par rispéridone a été associé à de la mirtazapine ou à un placebo, la prise de poids dans le groupe mirtazapine était significativement plus importante, avec une moyenne de +5.83kg en 8 semaines ($p < 0.03$). Limosin et ses collaborateurs (375), en étudiant la distribution de la valeur du BMI dans une cohorte de patients schizophrènes, ont mis en évidence une proportion significativement plus importante de patients obèses que de patients présentant un surpoids ou un poids normal/faible chez les patients traités de façon concomitante par un antidépresseur (41%, 28% et 35%, respectivement ; $p < 0.001$).

Au contraire, Poyurovsky et ses collaborateurs ont publié deux études (70,376) dans lesquelles ils ont montré qu'un traitement par réboxétine permettait de diminuer la prise de poids secondaire à un traitement par olanzapine. Cet effet pourrait être lié au mécanisme d'action de la réboxétine, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, qui pourrait avoir un effet coupe-faim. Enfin, on retrouve une augmentation de la pression artérielle et une hypercholestérolémie avec le Symbax®, association de la fluoxétine et de l'olanzapine (260).

III. Discussion

La réactivation d'un syndrome délirant n'a pu être mise en évidence que lors de l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques, dans la majorité des cas en l'absence de traitement antipsychotique associé (354–356). Lorsque le traitement antidépresseur est associé à un traitement antipsychotique, le risque de majoration des symptômes psychotique est accru si la patient se trouve en phase de décompensation (40). Ces résultats semblent cependant anecdotiques. En effet, les études concernant les tricycliques (48,73,84), les ISRS (1,24,55,59,87,112,132), les IRSNA (65,67,69,111,112,139,141), le moclobémide (53), la trazodone (140,141) ou le bupropion (72,92,95), et dont les données concernant l'évaluation de la symptomatologie psychotique sont fournies, ainsi qu'une revue de littérature spécifiquement dédiée aux effets des antidépresseurs chez les patients schizophrènes (10), ne mettent pas en évidence de majoration des symptômes positifs.

Peu de données concernent la majoration du risque suicidaire par les traitements antidépresseurs. Les tricycliques semblent le majorer (357), et il serait corrélé avec l'utilisation d'un antidépresseur (75). Cependant, ces derniers étant prescrits chez des patients présentant un syndrome dépressif, on peut supposer que le risque suicidaire serait également

majoré par la dépression sous-jacente. Les ISRS ne semblent pas favoriser le développement d'idéations suicidaires (9,76,132), mais leurs effets secondaires, avec au premier plan l'akathisie, peuvent quant à eux être responsables de passages à l'acte autolytiques (76).

En l'absence de données plus précises permettant d'éliminer une éventuelle majoration du risque suicidaire par l'utilisation de traitements antidépresseurs chez les patients schizophrènes, une surveillance accrue doit être mise en place, notamment lors de l'instauration de ces derniers.

Les effets secondaires de type extrapyramidaux ne sont pas modifiés par les traitements antidépresseurs, ils seraient même améliorés par l'utilisation adjuvante de la miansérine (170).

Le syndrome métabolique regroupe des facteurs majorant le risque cardiovasculaire. Son incidence est majorée par les antipsychotiques atypiques (360,362,363) et par les antidépresseurs, tricycliques, ISRS ou IRSNA, qui peuvent eux aussi induire une prise de poids (367,368), un trouble de la régulation glycémique (369,370) ou du métabolisme lipidique (368,371). Le système sérotoninergique, et en particulier l'antagonisme des récepteurs 5-HT₂, serait impliqué dans l'hyperglycémie induite par les tricycliques (373). L'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur augmente la prise de poids (139,375), et probablement également le risque de développer d'autres anomalies entrant dans le cadre du syndrome métabolique, les risques respectifs de chaque traitement s'ajoutant. Les patients schizophrènes en eux-mêmes présenteraient des prédispositions au développement de troubles métaboliques (361,365).

Au total, étant donné que les patients schizophrènes semblent présenter des prédispositions aux troubles métaboliques d'une part, et que les antipsychotiques et les antidépresseurs sont deux classes thérapeutiques ayant démontré leur forte implication dans le développement de troubles appartenant au syndrome métabolique d'autre part, on peut aisément en déduire que l'association d'un antidépresseur et d'un antipsychotique chez un patient souffrant d'un trouble schizophrénique représente une situation à haut risque sur le plan métabolique.

L'utilisation d'une telle association thérapeutique doit donc faire l'objet d'une surveillance rapprochée et accrue des paramètres cliniques (poids, IMC, tension artérielle) et métaboliques (glycémie, paramètres lipidiques). L'éducation des patients aux règles hygiéno-diététiques devrait être systématique et régulièrement réévaluée. Certains auteurs recommandent même la prescription à visée préventive d'un traitement par metformine (360).

CHAPITRE 9. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

L'« Evidence Based Medicine », ou médecine fondée sur les preuves, peut être définie comme « l'usage consciencieux, explicite et judicieux des preuves actuellement les meilleures pour prendre les décisions dans les soins aux patients » (377). Elle fournit un haut niveau de preuves, en se basant sur des données scientifiquement prouvées. Cependant, il existe un certain nombre de limites, liées intrinsèquement à la nature même des études fournissant les données sur lesquelles elle se base. La sélection rigoureuse des sujets inclus (avec notamment un consentement écrit, l'exclusion des patients présentant des comorbidités) rendent ces malades très éloignés des patients rencontrés en pratique quotidienne. De plus, la durée moyenne des études (majoritairement autour de 6 semaines) semble bien insuffisante pour évaluer les effets d'un traitement sur la pathologie schizophrénique et/ou dépressive. En ce qui concerne la schizophrénie en particulier, la complexité clinique et le polymorphisme de cette entité pathologique, ainsi que les troubles cognitifs et relationnels présentés par les patients, en font une pathologie spécifiquement difficile à étudier de façon univoque (378).

Les textes de consensus seraient peu consultés et peu connus par les professionnels, et leur impact sur la pratique clinique reste encore actuellement limité. Dans une étude menée sur la prise en charge de patients schizophrènes en Suisse (379), Delessert et ses collaborateurs ont en effet montré que seulement 65% des prises en charge respectaient les recommandations de l'*Expert Consensus Guideline for the treatment of schizophrenia*.

I. Traitement de la dépression chez les patients souffrant de schizophrénie

La principale difficulté dans l'élaboration de recommandations réside dans l'absence de définition consensuelle de la symptomatologie dépressive chez les patients schizophrènes.

A. Recommandations issues de méta-analyses de la littérature

L'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les patients schizophrène est recommandée par la plupart des auteurs en deuxième intention. Selon Koreen (23), la majorité des symptômes dépressifs semblent s'atténuer avec la rémission des symptômes psychotiques. La thérapeutique antidépressive ne devrait être limitée selon ses conclusions qu'aux patients dont la dépression persiste lors de la stabilisation de la symptomatologie psychotique. De même, Bottéro (380), dans son analyse des données de la littérature en termes de recommandations thérapeutiques publiées au cours des années 90, estime que l'intérêt d'un traitement antidépresseur devrait être discuté si, en dépit d'un traitement antipsychotique bien conduit, persistent de façon prolongée et à un degré important des symptômes dépressifs, son efficacité ayant surtout été démontrée dans les syndromes dépressifs post-psychotiques.

Récemment, Kasckow et Zisook (12) ont confirmé cette utilisation en deuxième intention, en recommandant une approche par étapes des symptômes dépressifs. La première étape, celle du diagnostic, nécessite d'éliminer les diagnostics différentiels et d'évaluer la qualité de l'observance thérapeutique. Ensuite, le traitement antipsychotique doit être optimisé, par un passage d'un antipsychotique conventionnel à un atypique si nécessaire, et par une adaptation de la posologie, ciblée autant sur les symptômes dépressifs que sur les symptômes positifs ou négatifs. Si la dépression majeure persiste, l'ajout d'un antidépresseur de type ISRS constitue alors l'étape suivante. En cas d'efficacité insuffisante après 8 à 12 semaines, il faut envisager un changement de molécule. Cette stratégie est identique si les symptômes dépressifs ne remplissent pas les critères d'un épisode dépressif majeur (dépression dite subsyndromique). En ce qui concerne la posologie, les auteurs recommandent une augmentation progressive, en fonction de l'évolution clinique, jusqu'à atteindre la posologie recommandée habituellement dans le traitement de la dépression. En termes de durée, ils recommandent de traiter un premier épisode dépressif pendant au moins 6 à 9 mois, et de considérer un traitement à long terme pour les patients avec des symptômes résiduels, une dépression comorbide très sévère, des épisodes dépressifs continus ou récurrents.

Dans le cadre des troubles schizoaffectifs, les données sont limitées, il n'existe pas de recommandations internationales spécifiques. Cependant, les auteurs ayant étudié les troubles

schizoaffectifs de type dépressif recommandent l'association d'un antipsychotique atypique et d'un antidépresseur, mais préconisent cependant une utilisation prolongée du traitement antidépresseur en comparaison avec les patients schizophrènes (12,20)

B. Recommandations internationales

Les premières recommandations de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), en 1994 (381), ne retrouvaient pas d'efficacité significativement supérieure lors de la prescription adjuvante d'antidépresseurs en comparaison avec un antipsychotique seul pour le traitement de la symptomatologie dépressive. Cependant, dans un article comparant la qualité de différentes recommandations pour la pratique clinique (382), à l'aide d'un outil standardisé (l'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), Delessert et ses collaborateurs montrent que les recommandations de l'ANDEM ne comprennent ni revue de littérature, ni preuve d'efficacité publiée, et que leur indépendance éditoriale semble moyenne. Ils émettent donc de sérieuses réserves quant à l'utilisation de ces recommandations.

Les conférences de consensus publiées ensuite : *Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383), *Expert Consensus Guideline for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder* de 2003 (384), recommandent l'utilisation des antidépresseurs, et en première intention les ISRS, pour le traitement des épisodes dysphoriques et de la dépression postpsychotique, en association avec les antipsychotiques. La venlafaxine est également recommandée, en seconde intention, ainsi que la mirtazapine, le bupropion et les antidépresseurs tricycliques (384).

Le rapport du *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)* de 1998 (385), révisé en 2004 (386), de même que les *Clinical Practice Guidelines* canadiennes de 2005 (387), recommandent l'utilisation d'un antidépresseur lorsqu'il existe des symptômes dépressifs cliniquement significatifs, persistant malgré la disparition des symptômes positifs.

Dans la seconde édition du *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia* de l'American Psychiatric Association (APA) de 2004 (388), et dans le *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia* de 2005 (33), l'utilisation adjuvante des antidépresseurs est recommandée, avec un niveau de confiance modéré [niveaux II et B, respectivement], lorsque les symptômes dépressifs remplissent les critères d'un épisode dépressif majeur, ou sont d'une sévérité

importante, causant un stress significatif ou interférant avec le fonctionnement habituel. Les auteurs précisent que les antidépresseurs étudiés, tricycliques, ISRS et IRSNA, n'ont été que très peu étudiés en association avec les antipsychotiques atypiques, ce qui rend difficile l'évaluation de leur utilité en association avec ces derniers.

Les recommandations récentes du ministère de la santé de Singapour, *Singapore ministry of health clinical practice guidelines*, de 2011 (389), reconnaissent quant à elles un haut niveau de preuve et recommandent donc fortement l'utilisation des antidépresseurs lorsque des symptômes dépressifs apparaissent au cours de la phase de stabilité de la schizophrénie.

En France, la *Haute Autorité de Santé (HAS)* (390) recommande elle aussi l'utilisation d'antidépresseurs en cas de trouble de l'humeur associé à la schizophrénie.

Lorsque les antidépresseurs sont prescrits, l'APA, la WFSBP, et le ministère de la santé de Singapour recommandent de les utiliser à la même posologie que celle utilisée dans le traitement de la dépression majeure. Il s'agit d'une recommandation avec un faible niveau de preuve (33,388,389).

On ne retrouve pas de recommandations en ce qui concerne la durée pendant laquelle ce traitement devrait être poursuivi. Les auteurs du PORT reconnaissent ne pas avoir de données en ce qui concerne l'efficacité à long terme des antidépresseurs chez les patients schizophrènes (385,386). Seule une conférence de consensus, l'*Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383), recommande une poursuite minimale de 6 mois du traitement antidépresseur, tout en précisant que certains experts recommandent des traitements d'une durée beaucoup plus importante.

Les symptômes dépressifs qui apparaissent au cours d'une phase de décompensation aiguë s'estompent en général en parallèle de l'amélioration de la symptomatologie psychotique positive. L'ensemble de ces recommandations précisent donc que les antidépresseurs sont susceptibles de se montrer plus efficaces chez des patients dont l'épisode de décompensation psychotique aiguë a été correctement traité avec un traitement antipsychotique, et qui ont développé de façon consécutive un syndrome dépressif (385,386,389).

Les recommandations du PORT se limitent à préciser qu'il n'existe que très peu de données concernant l'efficacité des traitements adjuvants chez les patients présentant un premier épisode psychotique, ou un épisode de rechute (385), tandis que les *Clinical Practice Guidelines* canadiennes de 2005 vont jusqu'à déconseiller l'utilisation d'antidépresseurs lors d'une décompensation psychotique aiguë (387).

En ce qui concerne l'utilisation des antipsychotiques, l'*Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383) recommande fortement l'utilisation des antipsychotiques atypiques, en comparaison avec les antipsychotiques conventionnels, pour le traitement des symptômes dysphoriques. L'*Expert Consensus Guideline for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder* de 2003 (384) recommande en seconde intention l'utilisation d'un antipsychotique atypique pour le traitement des symptômes dysphoriques ou dépressifs. Cependant, l'absence de recommandation de première intention démontre le manque de données suffisamment solides permettant de mettre en évidence l'efficacité des antipsychotiques dans cette indication. L'APA et les *Clinical Practice Guidelines* canadiennes de 2005 (387,388) reconnaissent une probable efficacité antidépressive des traitements antipsychotiques, et précisent que les antipsychotiques de seconde génération seraient supérieurs dans ce domaine aux antipsychotiques dits conventionnels.

Lorsque les symptômes dépressifs ne remplissent pas les critères d'une dépression majeure mais entrent dans le cadre d'une labilité thymique, l'APA recommande, avec un niveau de confiance modéré, l'utilisation d'un traitement thymorégulateur (388).

II. Prise en charge du risque suicidaire chez les patients schizophrènes

Le risque suicidaire est neuf fois plus élevé chez les patients schizophrènes que dans la population générale, et la symptomatologie dépressive en représente l'un des facteurs de risque les plus importants (388). La principale recommandation dans la prise en charge du risque suicidaire chez les patients schizophrènes, selon l'APA et la WFSBP, est donc la prise en charge optimale à la fois de la symptomatologie psychotique, mais également de la symptomatologie dépressive (33,388). L'*Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383) recommande l'utilisation préférentielle des antipsychotiques atypiques, et les auteurs du PORT (385,386) recommandent l'utilisation de la clozapine chez les patients présentant des idées ou des comportements suicidaires marqués et persistants.

Des conférences de consensus ont également recommandé l'utilisation d'antidépresseurs dans ce contexte. L'*Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383) recommandent l'utilisation

des ISRS en cas de risque ou de comportements suicidaires dans un contexte de dépression postpsychotique, et l'*Expert Consensus Guideline for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder* de 2003 (384) recommande, après la clozapine en première intention et les autres antipsychotiques atypiques en seconde intention, l'utilisation d'un ISRS ou de la venlafaxine dans le même contexte.

III. Traitement des symptômes négatifs et cognitifs chez les patients schizophrènes

Le traitement des symptômes négatifs persistants a longtemps été et demeure actuellement une question difficile. L'APA (388) précise que le traitement des symptômes négatifs nécessite avant tout de rechercher d'éventuels syndromes pouvant expliquer une symptomatologie négative secondaire, le traitement de ces symptômes négatifs secondaires revenant alors au traitement de leur cause (par exemple, traitement d'une dépression par l'utilisation d'antidépresseurs). Dans le cadre de symptômes négatifs qualifiés de primaires, l'APA ne recommande aucun traitement, aucune molécule n'ayant démontré son efficacité dans ce cadre. L'*Expert Consensus Guideline for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder* de 2003 (384) ne recommande aucun traitement de première ou de seconde intention ; cependant, leur rapport précise que plus d'un quart des experts avaient classé en traitement de seconde intention l'utilisation adjuvante d'un ISRS, de la venlafaxine, ou d'un autre traitement antipsychotique. La WFSBP (33) recommande quant à elle d'utiliser un antipsychotique atypique plutôt qu'un antipsychotique conventionnel dans le traitement des symptômes négatifs, qu'ils apparaissent lors d'une phase aiguë ou lors d'une phase de stabilisation (niveau A = fort niveau de preuve), et d'y adjoindre en cas d'inefficacité un traitement adjuvant par antidépresseur, soit un ISRS (niveau B = niveau de preuve moyen), soit de la mirtazapine (niveau C = faible niveau de preuve). Les auteurs précisent que les études disponibles concernant l'utilisation des antidépresseurs dans cette indication fournissent des résultats contradictoires, et souffrent de nombreux biais, parmi lesquels une différenciation parfois difficile entre symptômes négatifs et dépressifs.

En ce qui concerne les symptômes cognitifs, l'*Expert Consensus Guideline Series* de 1999 (383) et la WFSBP (33,391) recommandent l'utilisation préférentielle des antipsychotiques

atypiques, ces derniers ayant démontré un bénéfice, quoique modeste mais avec un haut niveau de preuve, en comparaison avec les antipsychotiques conventionnels. L'*Expert Consensus Guideline for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorder* de 2003 (384) recommande également l'utilisation des antipsychotiques atypiques mais en seconde intention, sans émettre de recommandation de première intention, les données dans la littérature étant insuffisantes.

IV. Autres indications des traitements antidépresseurs chez les patients schizophrènes

La prévalence des symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC) et du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) au cours de l'évolution de la schizophrénie sont élevées. Ils peuvent constituer un syndrome comorbide, ou être secondaires au traitement antipsychotique. Dans la littérature, la clozapine est le traitement le plus rapporté comme pourvoyeur de SOC ou de TOC, même si des études de cas rapportent également des effets comparables de la rispéridone, la quétiapine, et l'olanzapine (392).

Une conférence de consensus sur le traitement des TOC recommande l'utilisation en première intention, chez des patients schizophrènes, d'un traitement associant un ISRS et un antipsychotique (393). La WFSBP recommande avec un très faible niveau de preuve l'utilisation adjuvante de la clomipramine ou de la fluvoxamine (33). L'APA recommande également, avec un niveau de preuve moyen, l'utilisation des ISRS en présence de TOC comorbides chez un patient schizophrène (388,392). Lorsque des SOC sont induits par un antipsychotique de seconde génération, ils sont susceptibles de disparaître au bout de quelques semaines. Si ce n'est pas le cas, les options thérapeutiques comprennent l'ajout d'un ISRS ou le switch pour un autre antipsychotique de seconde génération. Il n'existe pas dans ce cas de figure d'études contrôlées permettant d'orienter la décision thérapeutique (392)

La WFSBP met en avant l'efficacité des tricycliques (désipramine et imipramine) dans la réduction de la consommation de substance et du phénomène de craving chez des patients schizophrènes dépendants à la cocaïne. Cette utilisation ne fait pas l'objet de recommandations, et les auteurs préconisent de n'utiliser un antidépresseur tricyclique qu'une

fois le sevrage total obtenu, en raison d'effets indésirables potentiels liés à leur activité anticholinergique (33).

V. Précautions d'emploi

Même si certaines recommandations ne retrouvent pas de risque d'exacerbation des symptômes psychotiques lorsque les antidépresseurs sont utilisés en association avec les antipsychotiques (385), la plupart précisent tout de même qu'une vigilance accrue s'avère nécessaire en cas d'utilisation ou de majoration d'un traitement antidépresseur chez un patient schizophrène, eu égard à ce risque (33,381,388,392).

Le risque d'interactions pharmacocinétiques est également mis en avant par la plupart des textes de recommandations. Les ISRS sont en effet des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, et par conséquent sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques d'antipsychotiques. De façon similaire, les taux sanguins de certains antidépresseurs peuvent être augmentés par l'administration concomitante de traitements antipsychotiques. Le risque de telles interactions potentiellement graves est plus élevé avec la clozapine (33,387,388,391,392).

CONCLUSION

Les traitements pharmacologiques adjuvants, et parmi eux les antidépresseurs, sont largement utilisés chez les patients présentant une pathologie schizophrénique. Plusieurs indications ont été étudiées, les principales étant les symptomatologies dépressive et négative.

Une évaluation clinique ciblée doit permettre avant tout d'éliminer un éventuel diagnostic différentiel. Le recours à des instruments de mesures spécifiques et standardisés est souvent utile.

Une efficacité a été démontrée dans le traitement des dépressions post-schizophréniques pour les tricycliques et les ISRS. La durée pendant laquelle le traitement doit être poursuivi n'est pas définie, mais il semblerait qu'un arrêt trop précoce, avant six mois, favorise les rechutes. En ce qui concerne les symptômes négatifs, les ISRS, ainsi que la mirtazapine, ont démontré un bénéfice clinique.

D'autres indications peuvent justifier de l'utilisation d'un traitement antidépresseur chez les patients présentant une pathologie schizophrénique. Les tricycliques et les ISRS se sont notamment montrés efficaces dans le traitement des troubles obsessionnels et compulsifs d'une part, et les tricycliques favorisent également une diminution de la consommation de toxiques chez les patients toxicomanes d'autre part. La mirtazapine et certains ISRS potentialisent l'effet des traitements antipsychotiques sur les symptômes positifs, et la mirtazapine présente également des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives, fréquemment altérées dans cette population. Enfin, la miansérine, la trazodone et la mirtazapine diminuent l'intensité de l'akathisie induite par les antipsychotiques.

L'utilisation des traitements antidépresseurs présente un réel bénéfice, par un effet indirect, sur l'amélioration de la qualité de vie chez ces patients, les symptomatologies dépressive et négative en constituant les facteurs prédictifs les plus importants.

Les antipsychotiques, s'ils peuvent parfois être responsables de l'apparition d'un syndrome dysphorique, semblent néanmoins posséder des propriétés antidépressives intrinsèques, essentiellement en ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, plusieurs ayant démontré un bénéfice sur l'amélioration des symptômes dépressifs, chez des patients schizophrènes ou non. L'effet antidépresseur des antipsychotiques atypiques serait lié à leur activité modulatrice sur le système dopaminergique.

Il semble qu'un intérêt particulier existe à associer un antidépresseur et un antipsychotique, ce qui sous-entend une forme de synergie en terme d'action sur le plan pharmacologique, par une modulation spécifique de certains systèmes de neurotransmission différente de celle induite par chaque traitement individuellement, ou par une modulation de l'expression de facteurs neurotrophiques, principalement au niveau du cortex préfrontal.

On ne retrouve pas de majoration des symptômes psychotiques avec aucune classe d'antidépresseurs si ces derniers sont utilisés en association avec un antipsychotique, ni de majoration des effets secondaires extrapyramidaux. En revanche, il existe un lien statistique entre traitement antidépresseur et risque suicidaire, qui incite à une évaluation et une surveillance rapprochée de ce risque lors de toute prescription d'un traitement antidépresseur. Des interactions pharmacocinétiques, qui peuvent être responsables d'un surdosage en antipsychotique, impliquent une surveillance rapprochée des taux sériques lors de l'utilisation de certains traitements, comme notamment de la clozapine. L'utilisation conjointe d'antipsychotiques et d'antidépresseurs constitue un facteur de risque important pour des effets indésirables d'ordre métabolique. Une surveillance régulière des paramètres cliniques et biologiques, associée à une éducation des patients aux règles hygiéno-diététiques, s'avèrent indispensables.

Les recommandations internationales reconnaissent l'intérêt d'un traitement antidépresseur comme adjuvant dans le traitement des dépressions post-psychotiques. Les antipsychotiques atypiques sont également cités en première intention dans cette indication. Concernant la posologie du traitement adjuvant par antidépresseur, les recommandations sont peu nombreuses, et en faveur d'une posologie identique à celle utilisée pour les épisodes dépressifs majeurs. Il n'y a en revanche pas de recommandations en ce qui concerne la durée du traitement. Pour le traitement des symptômes négatifs, les antipsychotiques atypiques sont recommandés en première intention, et les antidépresseurs en deuxième intention. Pour les troubles obsessionnels et compulsifs, un traitement adjuvant par ISRS est recommandé en première intention.

En conclusion, pour le traitement des symptômes dépressifs ou négatifs chez les patients schizophrènes, il convient donc en première intention d'adapter le traitement antipsychotique, notamment en ayant recours à un antipsychotique atypique si le patient n'en bénéficiait pas encore.

En l'absence d'amélioration malgré une posologie adéquate de ce dernier, l'utilisation adjuvante d'un antidépresseur semble alors appropriée, avec en première intention le recours à un ISRS ou à la mirtazapine.

Un suivi rapproché clinique et biologique est nécessaire pour dépister l'apparition d'éventuels effets secondaires, notamment sur le plan métabolique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Felmet K, Zisook S, Kasckow JW. Elderly patients with schizophrenia and depression: diagnosis and treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2011 janv;4(4):239–50.
2. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr. Res*. 2001 mars 1;47(2-3):185–97.
3. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010 janv;67(1):26–36.
4. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig und Wien: F. Deuticke. 1911.
5. Mayer-Gross W. *Über die Stellungsnahme auf abgelaufenen akuten Psychose*. 1920;60:160–212.
6. Eissler KR. Remarks on the psychoanalysis of schizophrenia. *Int J Psychoanal*. 1951;32(3):139–156; passim.
7. Siris SG, Bermanzohn PC, Gonzalez A, Mason SE, White CV, Shuwall MA. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(3):331–5.
8. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of « Atypical » antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000 sept;157(9):1379–89.
9. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, Fellows I, Solorzano E, Lehman D, et al. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 avr;70(4):562–71.
10. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002305.
11. Kasckow J, Lanouette N, Patterson T, Fellows I, Golshan S, Solorzano E, et al. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-aged and older adults with schizophrenia: effect on functioning. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 févr;25(2):183–90.
12. Kasckow JW, Zisook S. Co-occurring depressive symptoms in the older patient with schizophrenia. *Drugs Aging*. 2008;25(8):631–47.
13. Müller MJ. Gender-specific associations of depression with positive and negative symptoms in acute schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007 juin 30;31(5):1095–100.
14. Spadone C. *Dépression et schizophrénie. Les maladies dépressives*. 2^o éd. Paris: Flammarion, Médecine-Sciences; 2003. p. 133–42.
15. Bartels SJ, Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. *Compr Psychiatry*. 1988 oct;29(5):467–83.
16. Azorin JM, Kaladjian A, Fakra E. [Current issues on schizoaffective disorder]. *Encephale*. 2005 juin;31(3):359–65.
17. Kasanin J. The acute schizo-affective psychoses. 1933;(13):97–126.
18. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Masson; 2004.
19. *Classification internationale des maladies, dixième révision: CIM-10/ICD-10: chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement: descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. OMS; 1993.

20. Vieta E. Developing an individualized treatment plan for patients with schizoaffective disorder: from pharmacotherapy to psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl 2:14–9.
21. McGlashan TH, Carpenter WT Jr. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1976 févr;33(2):231–9.
22. Johnson DA. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1988 mars;152:320–3.
23. Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993 nov;150(11):1643–8.
24. Caroli F, Baldacci-Epinette C, Ribeyre P. [Antidepressant treatment of schizophrenic patients]. *Encephale*. 1993 juill;19 Spec No 2:393–6.
25. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res*. 1990 août;3(4):247–51.
26. Lançon C, Auquier P, Reine G, Toumi M, Addington D. Evaluation of depression in schizophrenia: psychometric properties of a French version of the Calgary Depression Scale. *Psychiatry Res*. 1999 déc 20;89(2):123–32.
27. Johnson DA. Depressions in schizophrenia: some observations on prevalence, etiology, and treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1981;291:137–44.
28. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2002 déc 1;58(2-3):247–52.
29. Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Messer T, Laux G, et al. Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 mars;123(3):228–38.
30. Dan A, Kumar S, Avasthi A, Grover S. A comparative study on quality of life of patients of schizophrenia with and without depression. *Psychiatry Res*. 2011 sept 30;189(2):185–9.
31. Conley RR. The burden of depressive symptoms in people with schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am*. 2009 déc;32(4):853–61.
32. Möller H-J. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: conceptual and treatment issues. *World J. Biol. Psychiatry*. 2005;6(4):247–63.
33. WFSBP. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry*. 2005;6(3):132–91.
34. Bottlender R, Hampel H, Sievers M, Möller HJ. [Diagnostics and therapy of depressive symptoms in schizophrenic patients]. *MMW Fortschr Med*. 2005 mai 17;147 Spec No 2:59–62.
35. Knights A, Okasha MS, Salih MA, Hirsch SR. Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazine versus flupenthixol in maintenance of schizophrenic out-patients. *Br J Psychiatry*. 1979 déc;135:515–23.
36. Becker RE, Singh MM, Meisler N, Shillcutt S. Clinical significance, evaluation, and management of secondary depression in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1985 nov;46(11 Pt 2):26–32.
37. Levinson DF, Umopathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999 août;156(8):1138–48.

38. Donaldson SR, Gelenberg AJ, Baldessarini RJ. The pharmacologic treatment of schizophrenia: a progress report. *Schizophr Bull.* 1983;9(4):504–27.
39. Wolkowitz OM. Rational polypharmacy in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry.* 1993 juin;5(2):79–90.
40. Petit M. [Antidepressive drug treatment of the schizophrenic patient]. *Encephale.* 1994 déc;20 Spec No 4:667–74.
41. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med.* 2003 mai;33(4):589–99.
42. Ivanets NN, Kinkul'kina MA. [Treatment of depression after stopping acute psychosis in patients with schizophrenia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010;110(9):47–53.
43. Use of antidepressants in schizophrenia. *Br Med J.* 1980 avr 12;280(6220):1037–8.
44. Plasky P. Antidepressant usage in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):649–57.
45. Azorin JM. Long-term treatment of mood disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1995;388:20–3.
46. Prusoff BA, Williams DH, Weissman MM, Astrachan BM. A controlled clinical trial of amitriptyline added to perphenazine in the treatment of depressed schizophrenics [proceedings]. *Psychopharmacol Bull.* 1979 avr;15(2):80–1.
47. Brockington IF, Kendell RE, Kellett JM, Curry SH, Wainwright S. Trials of lithium, chlorpromazine and amitriptyline in schizoaffective patients. *Br J Psychiatry.* 1978 août;133:162–8.
48. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Rifkin A, Alvir JM. Adjunctive imipramine for dysphoric schizophrenic patients with past histories of cannabis abuse. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1992 juill;16(4):539–47.
49. Siris S, Pollack S, Bermanzohn P, Stronger R. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2000 sept 1;44(3):187–92.
50. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998 sept 7;33(1-2):103–11.
51. Ros LT. Treatment of postpsychotic depression with sertraline in patients with schizophrenia. *Bratisl Lek Listy.* 2006;107(8):290–1.
52. Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, Cannon SE, Zornberg GL, Cole JO. Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication. A pilot study examining the role of dopamine. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1996 mai;184(5):295–301.
53. Silver H, Aharon N, Hausfater N, Jahjah N. The effect of augmentation with moclobemide on symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 mai;14(3):193–5.
54. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry.* 1992 avr 1;31(7):698–704.
55. Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9(4):281–5.
56. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996 déc;153(12):1625–7.
57. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2000 janv;188(1):50–3.

58. Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 févr;22(1):20–5.
59. Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxford).* 2003 mars;17(1):107–12.
60. Taiminen TJ, Syvälahti E, Saarijärvi S, Niemi H, Lehto H, Ahola V, et al. Citalopram as an adjuvant in schizophrenia: further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 janv;12(1):31–5.
61. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, Harris MJ, Bailey A, Patterson TL, et al. Depressive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 nov;156(11):1736–43.
62. Kasckow JW, Mohamed S, Thallasinos A, Carroll B, Zisook S, Jeste DV. Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 déc;16(12):1163–7.
63. Kasckow J, Fellows I, Golshan S, Solorzano E, Meeks T, Zisook S. Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-age and older patients with schizophrenia: effect of age on response. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 sept;18(9):853–7.
64. Zink M, Knopf U, Mase E, Kuwilsky A, Deuschle M. Duloxetine treatment of major depressive episodes in the course of psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2006 mai;39(3):109–11.
65. Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B, Kuwilsky A, Deuschle M, Zink M. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J. Psychopharmacol. (Oxford).* 2009 nov;23(8):875–82.
66. Dorozhenok II, Terent'eva MA, Voronova EI. [The use of ixel in the treatment of depression in patients with chronic schizophrenia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2009;109(2):40–3.
67. Mazeh D, Shahal B, Saraf R, Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 déc;24(6):653–5.
68. Delle Chiaie R, Salvati M, Fiorentini S, Biondi M. Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007 déc;15(6):563–8.
69. Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 mars;16(2):87–92.
70. Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Weizman R, et al. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2003 févr;160(2):297–302.
71. Raedler TJ, Jahn H, Arlt J, Kiefer F, Schick M, Naber D, et al. Adjunctive use of reboxetine in schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2004 sept;19(6):366–9.
72. Englisch S, Inta D, Eer A, Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2010 oct;33(5):257–9.
73. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Alvir JM, McCorry TA. Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26(1):91–4.
74. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994 févr;51(2):109–15.

75. Haukka J, Tiihonen J, Härkänen T, Lönnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 juill;17(7):686–96.
76. Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, Golshan S, Fellows I, Vahia I, et al. Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010 juill;71(7):915–22.
77. Perenyi A, Forlano R. Suicide in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2005 sept;7(3):107–17.
78. Harkavy-Friedman JM, Restifo K, Malaspina D, Kaufmann CA, Amador XF, Yale SA, et al. Suicidal behavior in schizophrenia: characteristics of individuals who had and had not attempted suicide. *Am J Psychiatry.* 1999 août;156(8):1276–8.
79. Gavaudan G, Besnier N, Lançon C. Suicide et schizophrénie : évaluation du risque et prévention. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2006 mars;164:165–75.
80. Baylé F-J, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lançon C, Caci H, et al. Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie. *L'Encéphale [Internet].* 2010 oct [cité 2011 août 11]; Available de: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/292165>
81. Braga RJ, Petrides G, Figueira I. Anxiety disorders in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2004 déc;45(6):460–8.
82. Meyer H, Taiminen T, Vuori T, Aijälä A, Helenius H. Posttraumatic stress disorder symptoms related to psychosis and acute involuntary hospitalization in schizophrenic and delusional patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999 juin;187(6):343–52.
83. Resnick SG, Bond GR, Mueser KT. Trauma and posttraumatic stress disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2003 août;112(3):415–23.
84. Berman I, Sapers BL, Chang HH, Losonczy MF, Schindler J, Green AI. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *J Clin Psychopharmacol.* 1995 juin;15(3):206–10.
85. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs.* 2004;18(14):989–1010.
86. Ongür D, Goff DC. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr. Res.* 2005 juin 15;75(2-3):349–62.
87. Reznik I, Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. *Clin Neuropharmacol.* 2000 juin;23(3):157–60.
88. Reznik I, Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 août;20(4):410–6.
89. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 févr;10(3):353–67.
90. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull.* 1997;23(2):215–28.
91. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 août 1;32(6):1375–85.
92. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques. *L'Encéphale.* 2007 sept;33(4, Part 1):629–32.

93. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2002 juill 1;52(1):53–61.
94. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 juin;25(3):218–25.
95. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 mai;196(5):346–53.
96. Eryshev OF. [Nosologic comorbidity in addictive medicine]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2007;Suppl 1:21–5.
97. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektas O, Unsalan N, Tan D, Beyazyürek M. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2005 mai;19(3):301–5.
98. Tek C, Srihari V, Tek E. Successful acamprostate treatment of alcohol dependence in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008 déc;106(2-3):373.
99. Ziedonis D, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Kosten T. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28(3):309–14.
100. Ziedonis D, Fischer W, Harris P, Trudeau K, Rao S, Kosten T. Adjunctive selegiline in the treatment of cocaine-abusing schizophrenics. *Problems of Drug Dependence, 1995: Proceedings of the 57th Annual Scientific Meeting*. Harris, L.S., ed. Rockville, MD: U.S.; 1996. p. 325.
101. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: a minireview. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1991;15(1):1–13.
102. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Shuwall MA, Aseniero MA. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(1):127–33.
103. Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr. Res*. 2006 déc;88(1-3):5–25.
104. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 avr;68(4):604–10.
105. Möller H-J. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 avr;254(2):108–16.
106. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005581.
107. Hanson E, Healey K, Wolf D, Kohler C. Assessment of pharmacotherapy for negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 déc;12(6):563–71.
108. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2011 mars;14(2):269–84.
109. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr. Res*. 2005 déc 1;80(1):85–97.
110. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 sept;197(3):174–9.

111. Waehrens J, Gerlach J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. A double-blind cross-over study with maprotiline and placebo. *Acta Psychiatr Scand.* 1980 mai;61(5):438–44.
112. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 juin;18(3):208–11.
113. Rao ML, Möller HJ. Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment. A review. *Neuropsychobiology.* 1994;30(4):160–72.
114. Bodkin JA, Siris SG, Bermanzohn PC, Hennen J, Cole JO. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005 févr;162(2):388–90.
115. Lund BC, Perry PJ, Miller DD. Treating depression in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001 sept;158(9):1528–9.
116. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 nov;18(6):305–13.
117. Silver H. Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 oct;5(10):2053–8.
118. Stern RG, Schmeidler J, Davidson M. Limitations of controlled augmentation trials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1997 juill 15;42(2):138–43.
119. Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1990 avr;147(4):492–4.
120. Goldman MB, Janecek HM. Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990;2(4):429–31.
121. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.).* 1995 févr;117(4):417–23.
122. Silver H, Kushnir M, Kaplan A. Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol. Psychiatry.* 1996 oct 1;40(7):671–4.
123. Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000 sept;15(5):257–61.
124. Silver H. Fluvoxamine as an adjunctive agent in schizophrenia. *CNS Drug Rev.* 2001;7(3):283–304.
125. Silver H, Aharon N, Kaplan A. Add-on fluvoxamine improves primary negative symptoms: evidence for specificity from response analysis of individual symptoms. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):541–6.
126. Silver H, Nassar A, Aharon N, Kaplan A. The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 mars;18(2):87–92.
127. Chertkow Y, Weinreb O, Youdim MBH, Silver H. Gene expression changes in peripheral mononuclear cells from schizophrenic patients treated with a combination of antipsychotic with fluvoxamine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007 oct 1;31(7):1356–62.
128. Rusconi AC, Carlone C, Muscillo M, Coccanari de' Fornari MA, Podda L, Piccione M. [SSRI antidepressants and negative schizophrenic symptoms: differences between paroxetine and fluvoxamine in patients treated with olanzapine]. *Riv Psichiatr.* 2009 oct;44(5):313–9.
129. Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 oct;18(5):399–403.

130. Thakore JH, Berti C, Dinan TG. An open trial of adjunctive sertraline in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 sept;94(3):194–7.
131. Valentí M, Castro-Fornieles J, Lázaro ML, Sograñes G, Baeza I. Simple schizophrenia in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 oct;19(5):589–90.
132. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2010 août 30;179(1):19–23.
133. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 janv;20(1):27–31.
134. Berk M, Gama CS, Sundram S, Hustig H, Koopowitz L, D'Souza R, et al. Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol.* 2009 avr;24(3):233–8.
135. Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, Stenberg J-H, Burkin M, Tiihonen J. Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2009 mars;108(1-3):245–51.
136. Zoccali R, Muscatello MR, Torre DL, Malara G, Canale A, Crucitti D, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between mirtazapine and the newer antipsychotics clozapine, risperidone and olanzapine in patients with chronic schizophrenia. *Pharmacol. Res.* 2003 oct;48(4):411–4.
137. Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, Neri P, La Torre D, Spina E, et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 mars;19(2):71–6.
138. Abbasi S, Behpournia H, Ghoreishi A, Salehi B, Raznahan M, Rezazadeh S, et al. The effect of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2010 févr;116(2-3):101–6.
139. Cho SJ, Yook K, Kim B, Choi TK, Lee KS, Kim YW, et al. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011 janv 15;35(1):208–11.
140. Decina P, Mukherjee S, Bocola V, Saraceni F, Hadjichristos C, Scapicchio P. Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1994 déc;45(12):1220–3.
141. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T, et al. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 juill;12(4):199–205.
142. Schutz G, Berk M. Reboxetine add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: a preliminary double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 sept;16(5):275–8.
143. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Valevski A, Bodinger L, Munitz H, et al. Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 mars;17(2):59–64.
144. Terevnikov V, Stenberg J-H, Joffe M, Tiihonen J, Burkin M, Tchoukhine E, et al. More evidence on additive antipsychotic effect of adjunctive mirtazapine in schizophrenia: an extension phase of a randomized controlled trial. *Hum Psychopharmacol.* 2010 août;25(6):431–8.

145. Bender S, Olbrich HM, Fischer W, Hornstein C, Schoene W, Falkai P, et al. Antipsychotic efficacy of the antidepressant trimipramine: a randomized, double-blind comparison with the phenothiazine perazine. *Pharmacopsychiatry*. 2003 avr;36(2):61–9.
146. Stenberg J-H, Terevnikov V, Joffe M, Tiihonen J, Tchoukhine E, Burkin M, et al. More evidence on proneurocognitive effects of add-on mirtazapine in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011 juin 1;35(4):1080–6.
147. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A, et al. Effect of the 5-HT₂ antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 mars;13(2):123–8.
148. Stenberg J-H, Terevnikov V, Joffe M, Tiihonen J, Tchoukhine E, Burkin M, et al. Effects of add-on mirtazapine on neurocognition in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2010 mai;13(4):433–41.
149. Poyurovsky M, Faragian S, Fuchs C, Pashinian A. Effect of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine on cognitive dysfunction in schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2009;46(3):213–20.
150. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M, de Graaf R, Vollebergh W, Bak M, et al. Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br J Clin Psychol*. 2005 mars;44(Pt 1):113–25.
151. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet*. 2007 nov 24;370(9601):1746–8.
152. Cantor-Graae E. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry*. 2007 mai;52(5):277–86.
153. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2007 avr;68(4):546–57.
154. de Koning MB, Bloemen OJN, van Amelsvoort TAMJ, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, et al. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 juin;119(6):426–42.
155. Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Valmaggia LR, Tabraham P, Gafoor R, et al. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur. Psychiatry*. 2005 août;20(5-6):372–8.
156. Hashimoto K. Can the sigma-1 receptor agonist fluvoxamine prevent schizophrenia? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009 déc;8(6):470–4.
157. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 févr;10(1):12–21.
158. Dupuis B, Catteau J, Dumon JP, Libert C, Petit H. Comparison of propranolol, sotalol, and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1987 juin;144(6):802–5.
159. Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1989;11(2):107–19.
160. Dumon JP, Catteau J, Lanvin F, Dupuis BA. Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparison of propranolol and betaxolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1992 mai;149(5):647–50.
161. Adler L, Peselow E, Rosenthal M, Angrist B. A controlled comparison of the effects of propranolol, benztropine, and placebo on akathisia: an interim analysis. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(2):283–6.

162. Kurzthaler I, Hummer M, Kohl C, Miller C, Fleischhacker WW. Propranolol treatment of olanzapine-induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1997 sept;154(9):1316.
163. Miller CH, Fleischhacker WW, Ehrmann H, Kane JM. Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):373–6.
164. Weiss D, Aizenberg D, Hermesh H, Zemishlany Z, Munitz H, Radwan M, et al. Cyproheptadine treatment in neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1995 oct;167(4):483–6.
165. Poyurovsky M, Shardonodsky M, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1999 mars;174:238–42.
166. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol. Psychiatry*. 2006 juin 1;59(11):1071–7.
167. Hieber R, Dellenbaugh T, Nelson LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann Pharmacother*. 2008 juin;42(6):841–6.
168. Stryjer R, Strous RD, Bar F, Poyurovsky M, Weizman A, Kotler M. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT_{2A} antagonist trazodone. *Clin Neuropharmacol*. 2003 juin;26(3):137–41.
169. Stryjer R, Rosenzweig S, Bar F, Ulman AM, Weizman A, Spivak B. Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2010 oct;33(5):219–22.
170. Shireen E, Haleem DJ. Reversal of haloperidol-induced motor deficits by mianserin and mesulergine in rats. *Pak J Pharm Sci*. 2011 janv;24(1):7–12.
171. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P, et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 mai;91(5):348–51.
172. Kreinin A, Miodownik C, Libov I, Shestakova D, Lerner V. Moclobemide treatment of clozapine-induced hypersalivation: pilot open study. *Clin Neuropharmacol*. 2009 juin;32(3):151–3.
173. Ungvari GS. Amineptine treatment of persistent catatonic symptoms in schizophrenia: a controlled study. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2010 déc;12(4):463–7.
174. Lee MS, Han CS, You YW, Kim SH. Co-administration of sertraline and haloperidol. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998 déc;52 Suppl:S193–198.
175. Lehman AF. Assessment of quality-of-life outcomes in schizophrenic patients. *Am J Manag Care*. 1999 juill;5(10 Suppl):S612–619.
176. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 nov;41(10):1403–9.
177. Tomotake M, Kaneda Y, Iga J-I, Kinouchi S, Tayoshi S, Motoki I, et al. Subjective and objective measures of quality of life have different predictors for people with schizophrenia. *Psychol Rep*. 2006 oct;99(2):477–87.
178. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J. Med. Invest*. 2011 août;58(3-4):167–74.
179. Tollefson GD, Andersen SW. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life? *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 5:23–29; discussion 30.

180. Priebe S, McCabe R, Junghan U, Kallert T, Ruggeri M, Slade M, et al. Association between symptoms and quality of life in patients with schizophrenia: A pooled analysis of changes over time. *Schizophrenia Research* [Internet]. 2011 oct 14 [cité 2011 nov 14]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001495>
181. Górecka JE, Czernikiewicz A. [The relationship between quality of life of schizophrenic patients and clinical parameters of psychosis]. *Wiad. Lek.* 2004;57(9-10):408–12.
182. Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. *Schizophr. Res.* 2001 sept 1;51(2-3):171–80.
183. Fitzgerald PB, Williams CL, Corteling N, Filia SL, Brewer K, Adams A, et al. Subject and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 mai;103(5):387–92.
184. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 oct;108(4):297–303.
185. Wetherell JL, Palmer BW, Thorp SR, Patterson TL, Golshan S, Jeste DV. Anxiety symptoms and quality of life in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 déc;64(12):1476–82.
186. Karow A, Moritz S, Lambert M, Schoder S, Krausz M. PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology.* 2005 déc;38(6):320–6.
187. Nørholm V, Bech P. Quality of life in schizophrenic patients: association with depressive symptoms. *Nord J Psychiatry.* 2006;60(1):32–7.
188. Hansson L. Determinants of quality of life in people with severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2006;(429):46–50.
189. Xiang Y-T, Weng Y-Z, Leung C-M, Tang W-K, Ungvari GS. Quality of life of Chinese schizophrenia outpatients in Hong Kong: relationship to sociodemographic factors and symptomatology. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007 mai;41(5):442–9.
190. Yamauchi K, Aki H, Tomotake M, Iga J, Numata S, Motoki I, et al. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008 août;62(4):404–11.
191. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Patterson TL. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008 janv;98(1-3):201–8.
192. Aki H, Tomotake M, Kaneda Y, Iga J, Kinouchi S, Shibuya-Tayoshi S, et al. Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008 févr 28;158(1):19–25.
193. Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, et al. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011 janv 15;35(1):53–9.
194. Kim J-H, Ann J-H, Kim M-J. Relationship between improvements of subjective well-being and depressive symptoms during acute treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Pharm Ther.* 2011 avr;36(2):172–8.
195. Mauriño J, Sanjúan J, Haro JM, Díez T, Ballesteros J. Impact of depressive symptoms on subjective well-being: the importance of patient-reported outcomes in schizophrenia. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:471–4.
196. Sim K, Mahendran R, Siris SG, Heckers S, Chong SA. Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Res.* 2004 déc 15;129(2):141–7.

197. Wegener S, Redoblado-Hodge MA, Lucas S, Fitzgerald D, Harris A, Brennan J. Relative contributions of psychiatric symptoms and neuropsychological functioning to quality of life in first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 juin;39(6):487–92.
198. Cotton SM, Gleeson JFM, Alvarez-Jimenez M, McGorry PD. Quality of life in patients who have remitted from their first episode of psychosis. *Schizophr. Res*. 2010 août;121(1-3):259–65.
199. Savilla K, Kettler L, Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008 juin;42(6):496–504.
200. Matsui M, Sumiyoshi T, Arai H, Higuchi Y, Kurachi M. Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008 janv 1;32(1):280–7.
201. Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996 sept;94(3):175–80.
202. Renwick L, Jackson D, Foley S, Owens E, Ramperti N, Behan C, et al. Depression and quality of life in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry* [Internet]. 2011 août 24 [cité 2011 nov 14]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871616>
203. Schimmelmann BG, Schacht M, Perro C, Lambert M. [The initial dysphoric reaction (IDR) to the first dose of neuroleptics]. *Nervenarzt*. 2004 janv;75(1):36–43.
204. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC (Elsevier Masson SAS)*. 2005;Psychiatrie(37-860-B-15).
205. Robertson MM, Trimble MR. Major tranquillisers used as antidepressants. A review. *J Affect Disord*. 1982 sept;4(3):173–93.
206. Roy A. Do neuroleptics cause depression? *Biol. Psychiatry*. 1984 mai;19(5):777–81.
207. Hogarty GE, Munetz MR. Pharmacogenic depression among outpatient schizophrenic patients: a failure to substantiate. *J Clin Psychopharmacol*. 1984 févr;4(1):17–24.
208. Bandelow B, Müller P, Frick U, Gaebel W, Linden M, Müller-Spahn F, et al. Depressive syndromes in schizophrenic patients under neuroleptic therapy. ANI Study Group Berlin, Düsseldorf, Göttingen, Munich, Federal Republic of Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992;241(5):291–5.
209. Harrow M, Yonan CA, Sands JR, Marengo J. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? *Schizophr Bull*. 1994;20(2):327–38.
210. King DJ, Burke M, Lucas RA. Antipsychotic drug-induced dysphoria. *Br J Psychiatry*. 1995 oct;167(4):480–2.
211. Gervin M, Browne S, Garavan J, Roe M, Larkin C, O'Callaghan E. Dysphoric subjective response to neuroleptics in schizophrenia: relationship to extrapyramidal side effects and symptomatology. *Eur. Psychiatry*. 1999 nov;14(7):405–9.
212. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs -- D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2002 juill 1;56(1-2):31–6.
213. Mergui J, Jaworowski S, Lerner V. Quetiapine-associated depression in a patient with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2005 juin;28(3):133–5.
214. Kaptan A, Dwolatzky T, Lerner V. Ziprasidone-associated depressive state in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 2007 déc;30(6):357–61.

215. Alfredsson G, Härnryd C, Wiesel F. Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients--relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1984;84(2):237-41.
216. Quintin P, Thomas P. [Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes]. *Encephale*. 2004 déc;30(6):583-9.
217. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004044.
218. Gruber AJ, Cole JO. Antidepressant effects of flupenthixol. *Pharmacotherapy*. 1991;11(6):450-9.
219. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998 mars;55(3):250-8.
220. Nowakowska E, Chodera A, Kus K, Rybakowski J. Some behavioural effects of risperidone in rats: comparison with haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999 sept;9(5):421-6.
221. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1998 nov;140(2):173-84.
222. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr. Res*. 2008 févr;99(1-3):7-12.
223. Furtado VA, Srihari V. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005377.
224. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008121.
225. Kjelby E, Jørgensen HA, Kroken RA, Løberg E-M, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry*. 2011;11:145.
226. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RSE, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr. Res*. 2009 janv;107(1):1-12.
227. Addington D, Mohamed S, Rosenheck R, Davis S, Stroup T, McEvoy J, et al. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011 janv;72(1):75-80.
228. Dollfus S. Effect of first-generation perphenazine and second-generation antipsychotics on depressive symptoms in schizophrenia: all antipsychotics improved symptoms; quetiapine was superior to risperidone for people with major depression at baseline. *Evid Based Ment Health*. 2011 août;14(3):79.
229. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. *Neuropsychobiology*. 1999;39(1):25-32.
230. Amore M, Jori M. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001 nov;16(6):317-24.
231. Cassano GB, Jori MC. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 janv;17(1):27-32.
232. Hillert A, Maier W, Wetzel H, Benkert O. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome--a functional approach. *Pharmacopsychiatry*. 1992 sept;25(5):213-7.

233. Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1998 avr;18(2):111–20.
234. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry*. 1999 avr;60(4):256–9.
235. Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2011 janv;45(1):95–100.
236. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006 nov;31(11):2505–13.
237. Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology*. 1999 mai;20(5):491–505.
238. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 févr;65(2):217–21.
239. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007 juill;68(7):1071–7.
240. Dassa D, Kaladjian A, Azorin JM, Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry*. 1993 déc;163:822–4.
241. Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry*. 1996 août 15;40(4):253–8.
242. Jasovic-Gasic M, Crnobaric C, Miljevic C. Antidepressants versus clozapine in the treatment of depressive syndrome in schizophrenia. Vienna, Austria; 1997.
243. Hrdlicka M. Combination of clozapine and maprotiline in refractory psychotic depression. *Eur Psychiatry*. 2002 déc;17(8):484.
244. Jeyapaul P, Vieweg R. A case study evaluating the use of clozapine in depression with psychotic features. *Ann Gen Psychiatry*. 2006;5:20.
245. DeBattista C, Hawkins J. Utility of atypical antipsychotics in the treatment of resistant unipolar depression. *CNS Drugs*. 2009;23(5):369–77.
246. Crocq M-A, Camus V, Millet B, Glickman J, Azorin J-M, Krebs M-O, et al. Potentialités cliniques et perspectives d'utilisation de l'aripiprazole hors de ses champs classiques d'indication. *L'Encéphale*. 2008 avr;34(2):187–93.
247. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 oct;66(10):1216–20.
248. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007 juin;68(6):843–53.
249. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009 avr;14(4):197–206.

250. Lin C-H, Lin S-H, Jang F-L. Adjunctive low-dose aripiprazole with standard-dose sertraline in treating fresh major depressive disorder: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 oct;31(5):563–8.
251. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: An open preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 févr;22(2):132–6.
252. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, Carlson BX, Eudicone JM, Pikalov A, et al. Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*. 2010 janv;120(1-3):133–40.
253. Wisniewski SR, Chen C-C, Kim E, Kan HJ, Guo Z, Carlson BX, et al. Global benefit-risk analysis of adjunctive aripiprazole in the treatment of patients with major depressive disorder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 oct;18(10):965–72.
254. Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry*. 1999 févr;60(2):116–8.
255. Adli M, Rossius W, Bauer M. [Olanzapine in the treatment of depressive disorders with psychotic symptoms]. *Nervenarzt*. 1999 janv;70(1):68–71.
256. Nelson EB, Rielage E, Welge JA, Keck PE Jr. An open trial of olanzapine in the treatment of patients with psychotic depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2001 sept;13(3):147–51.
257. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 janv;158(1):131–4.
258. Matthews JD, Bottonari KA, Polania LM, Mischoulon D, Dording CM, Irvin R, et al. An open study of olanzapine and fluoxetine for psychotic major depressive disorder: interim analyses. *J Clin Psychiatry*. 2002 déc;63(12):1164–70.
259. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 août;24(4):365–73.
260. Bobo WV, Shelton RC. Efficacy, safety and tolerability of Symbyax for acute-phase management of treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2010 mai;10(5):651–70.
261. Khouzam HR. Treatment of depressive mood in schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine. *Depress Anxiety*. 2000;11(2):80–2.
262. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2003 juin;17(2):210–5.
263. Lee K-U, Jeon Y-W, Lee H-K, Jun T-Y. Efficacy and safety of quetiapine for depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2009 août;24(6):447–52.
264. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety*. 2004;20(1):44–7.
265. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 avr;70(4):526–39.
266. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, et al. Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: a randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 oct;30(5):487–95.

267. Ventriglio A, Vincenti A, Centorrino F, Talamo A, Fitzmaurice G, Baldessarini RJ. Use of mood stabilizers for hospitalized psychotic and bipolar disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 mars;26(2):88–95.
268. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1993;111(3):359–66.
269. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003834.
270. Johnstone EC, Crow TJ, Owens DG, Frith CD. The Northwick Park « Functional » Psychosis Study. Phase 2: maintenance treatment. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 1991 janv;5(4):388–95.
271. Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, Ninan PT, Robinson D, Weiden PJ, et al. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1999 juin;60(6):366–72.
272. Simhandl C, Meszaros K, Denk E, Thau K, Topitz A. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in therapy-resistant chronic schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1996 juin;41(5):317.
273. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, et al. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand.* 1995 sept;92(3):220–4.
274. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 juin;23(3):223–8.
275. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2007 juin;68(6):935–40.
276. Bschor T, Berghöfer A, Ströhle A, Kunz D, Adli M, Müller-Oerlinghausen B, et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 août;22(4):427–30.
277. Bauer M, Adli M, Bschor T, Pilhatsch M, Pfennig A, Sasse J, et al. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology.* 2010;62(1):36–42.
278. Puzyński S, Kłosiewicz L. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord.* 1984 févr;6(1):115–21.
279. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, Itoh H, Kurihara M, Otsuki S, et al. Clinical efficacy of carbamazepine in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. *Pharmacopsychiatry.* 1989 mars;22(2):47–53.
280. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001258.
281. Dose M, Apelt S, Emrich HM. Carbamazepine as an adjunct of antipsychotic therapy. *Psychiatry Res.* 1987 déc;22(4):303–10.
282. Hesslinger B, Klose P, Normann C, Langosch JM, Berger M, Walden J. [Adjuvant treatment of schizophrenic illness with carbamazepine]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1998 avr;66(4):145–50.
283. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004028.

284. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ 3rd, et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 juin;20(3):357–61.
285. Glick ID, Bosch J, Casey DE. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 juin;29(3):267–71.
286. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005962.
287. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2004 sept 15;56(6):441–6.
288. Akhondzadeh S, Mackinejad K, Ahmadi-Abhari S, Alem Z. Does the addition of lamotrigine to risperidone improve psychotic symptoms and cognitive impairments in chronic schizophrenia? *Therapy.* 2005 mai;2(3):399–406.
289. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Micò U, Spina E, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* 2007 juill;93(1-3):109–16.
290. Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 déc;27(6):582–9.
291. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2009 avr;109(1-3):10–4.
292. Thomas SP, Nandhra HS, Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health.* 2010 avr;19(2):168–75.
293. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry.* 2003 avr;64(4):403–7.
294. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW, et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2011 oct;72(10):1405–12.
295. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2002;7(3):247–53.
296. Grima M. Les neuroleptiques. *Faculté de médecine de Strasbourg*; 2008.
297. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Küfferle B, et al. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder--implications for psychopharmacology. *World J. Biol. Psychiatry.* 2002 juill;3(3):133–46.
298. Brown AS, Gershon S. Dopamine and depression. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 1993;91(2-3):75–109.
299. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J.* 1992 avr;6(7):2413–21.
300. Bordet R. Une pharmacologie des antidépresseurs à revisiter□: l'exemple du escitalopram. *L'Encéphale.* 2007 déc;33:127–33.
301. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux□: Aspects généraux (Partie I). *Revue Neurologique.* 2004 sept;160(8–9):862–70.

302. Möller H-J. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 juin;255(3):190–201.
303. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux (Partie II): Implications physiopathologiques et thérapeutiques. *Revue Neurologique*. 2004 oct;160(10):986–92.
304. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord*. 1998 févr;48(1):47–56.
305. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*. 2003 sept 24;23(25):8788–99.
306. Reynolds GP, Arranz B, Templeman LA, Fertuzinhos S, San L. Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry*. 2006 oct;163(10):1826–9.
307. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999 avr;156(4):610–6.
308. Masana M, Bortolozzi A, Artigas F. Selective enhancement of mesocortical dopaminergic transmission by noradrenergic drugs: therapeutic opportunities in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2011 févr;14(1):53–68.
309. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
310. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 juin;159(6):1018–28.
311. Houthoofd SAMK, Morrens M, Sabbe BGC. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther*. 2008 sept;30(9):1565–89.
312. Klasik A, Krysta K, Krzystanek M, Skalaćka K. Impact of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia during an observation period of six months. *Psychiatr Danub*. 2011 sept;23 Suppl 1:S83–86.
313. Martinez V, Sarter M. Detection of the moderately beneficial cognitive effects of low-dose treatment with haloperidol or clozapine in an animal model of the attentional impairments of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2008 oct;33(11):2635–47.
314. Riedel M, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, Opgen-Rhein M, et al. Neurocognition and its influencing factors in the treatment of schizophrenia-effects of aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2010 mars;25(2):116–25.
315. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007 juin;64(6):633–47.
316. Riedel M, Spellmann I, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, et al. Effect of aripiprazole on cognition in the treatment of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2010 mars;43(2):50–7.
317. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2004 juin;161(6):985–95.

318. Keefe RSE, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2006 janv 1;81(1):1–15.
319. McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia. *MedGenMed.* 2004;6(2):27.
320. Stip E. Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques□: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale.* 2006 juin;32(3, Part 1):341–50.
321. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. *Psychopharmacology (Berl.).* 2011 août;216(4):451–73.
322. Fakra E, Kaladjian A, Adida M, Cermolacce M, Belzeaux R, Azorin J-M. Schizophrénie, psychotropes et cognition. *L'Encéphale.* 2011 déc;37, Supplement 2(0):S137–S142.
323. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Cognition in Schizophrenia: Analysis of the CATIE Data. *Schizophrenia Bulletin [Internet].* 2012 janv 30 [cité 2012 févr 28]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290266>
324. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Matsui M, Arai H, Takamiya C, Meltzer HY, et al. Effective adjunctive use of tandospirone with perospirone for enhancing verbal memory and quality of life in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007 mai 9;31(4):965–7.
325. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT1A receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 juill;11(7):802–12.
326. Syvälahti EK, Taiminen T, Saarijärvi S, Lehto H, Niemi H, Ahola V, et al. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *J. Int. Med. Res.* 1997 févr;25(1):24–32.
327. Berwaerts J, Cleton A, Herben V, van de Vliet I, Chang I, van Hoek P, et al. The effects of paroxetine on the pharmacokinetics of paliperidone extended-release tablets. *Pharmacopsychiatry.* 2009 juill;42(4):158–63.
328. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadjez J, Weigmann H, Härtter S, et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 oct;22(5):502–6.
329. Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, Maziere L, Banayan M, Thauby S, et al. [Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports]. *Encephale.* 2007 oct;33(5):811–8.
330. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccali R, Ancione M, et al. Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. *Ther Drug Monit.* 2004 août;26(4):386–90.
331. Repo-Tiihonen E, Eloranta A, Hallikainen T, Tiihonen J. Effects of venlafaxine treatment on clozapine plasma levels in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2005;51(4):173–6.
332. Silver H, Susser E, Danovich L, Bilker W, Youdim M, Goldin V, et al. SSRI augmentation of antipsychotic alters expression of GABA(A) receptor and related genes in PMC of schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011 juin;14(5):573–84.
333. Chertkow Y, Youdim MBH, Silver H, Weinreb O. Molecular mechanisms underlying synergistic effects of SSRI-antipsychotic augmentation in treatment of negative symptoms in schizophrenia. *J Neural Transm.* 2009 nov;116(11):1529–41.

334. Zhang W, Perry KW, Wong DT, Potts BD, Bao J, Tollefson GD, et al. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2000 sept;23(3):250–62.
335. Horowitz JM, Goyal A, Ramdeen N, Hallas BH, Horowitz AT, Torres G. Characterization of fluoxetine plus olanzapine treatment in rats: a behavior, endocrine, and immediate-early gene expression analysis. *Synapse*. 2003 déc 15;50(4):353–64.
336. Dell'aversano C, Tomasetti C, Iasevoli F, de Bartolomeis A. Antipsychotic and antidepressant co-treatment: effects on transcripts of inducible postsynaptic density genes possibly implicated in behavioural disorders. *Brain Res. Bull.* 2009 avr 29;79(2):123–9.
337. Linnér L, Wiker C, Wadenberg ML, Schalling M, Svensson TH. Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D2-blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2002 nov;27(5):691–8.
338. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, Danovich L, Youdim M. Multifunctional pharmacotherapy: what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia? *Neurotherapeutics*. 2009 janv;6(1):86–93.
339. Chertkow Y, Weinreb O, Youdim MBH, Silver H. The effect of chronic co-administration of fluvoxamine and haloperidol compared to clozapine on the GABA system in the rat frontal cortex. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006 juin;9(3):287–96.
340. Danovich L, Weinreb O, Youdim MBH, Silver H. The involvement of GABA(A) receptor in the molecular mechanisms of combined selective serotonin reuptake inhibitor-antipsychotic treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011 mars;14(2):143–55.
341. Marcus MM, Jardemark K, Malmerfelt A, Björkholm C, Svensson TH. Reboxetine enhances the olanzapine-induced antipsychotic-like effect, cortical dopamine outflow and NMDA receptor-mediated transmission. *Neuropsychopharmacology*. 2010 août;35(9):1952–61.
342. Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, et al. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006;16(6):551–9.
343. Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2007 mars;91(1-3):1–5.
344. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008 janv;33(1):73–83.
345. Jindal RD, Pillai AK, Mahadik SP, Eklund K, Montrose DM, Keshavan MS. Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010 juin;119(1-3):47–51.
346. Huang T-L, Lee C-T, Liu Y-L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res.* 2008 juin;42(7):521–5.
347. Zhang XY, Liang J, Chen DC, Xiu MH, De Yang F, Kosten TA, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology [Internet]*. 2012 janv 26 [cité 2012 févr 28]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274000>
348. Molteni R, Calabrese F, Bedogni F, Tongiorgi E, Fumagalli F, Racagni G, et al. Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006 juin;9(3):307–17.
349. Balu DT, Hoshaw BA, Malberg JE, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE, Lucki I. Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments. *Brain Res.* 2008 mai 23;1211:37–43.

350. Pillai A. Brain-derived neurotropic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *Neurosignals*. 2008;16(2-3):183–93.
351. Pillai A, Terry AV Jr, Mahadik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr. Res.* 2006 févr 15;82(1):95–106.
352. Maragnoli ME, Fumagalli F, Gennarelli M, Racagni G, Riva MA. Fluoxetine and olanzapine have synergistic effects in the modulation of fibroblast growth factor 2 expression within the rat brain. *Biol. Psychiatry*. 2004 juin 1;55(11):1095–102.
353. Chertkow Y, Weinreb O, Youdim MBH, Silver H. Dopamine and serotonin metabolism in response to chronic administration of fluvoxamine and haloperidol combined treatment. *J Neural Transm.* 2007;114(11):1443–54.
354. Baldessarini RJ, Willmuth RL. Psychotic reactions during amitriptyline therapy. *Canadian Psychiatric Association Journal*. 1968;13:571–3.
355. Siris SG, Van Kammen DP, Docherty JP. Use of antidepressant drugs in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1978;35:1368–77.
356. Siris SG, Rifkin A. Drug treatment of depression in patients with schizophrenia. *Schizophrenia and Affective Disorders: Biology and Drug Treatment*. Boston: John Wright/PSG. 1983. p. 281–97.
357. Gaertner I, Gilot C, Heidrich P, Gaertner H-J. A case control study on psychopharmacotherapy before suicide committed by 61 psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2002 mars;35(2):37–43.
358. Englisch S, Fritzingler M, Zink M. Urinary retention during combined treatment of postpsychotic depression with duloxetine and olanzapine. *Clin Neuropharmacol*. 2008 oct;31(5):307–9.
359. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 juin;121(6):404–14.
360. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 oct;17(5):460–6.
361. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *BJP*. 2004 avr 1;184(47):s64–s66.
362. Cerit C, Vural M, Bos Gelmez SÜ, Ozten E, Aker AT, Yıldız M. Metabolic syndrome with different antipsychotics: a multicentre cross-sectional study. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(4):22–36.
363. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 nov;26(6):291–302.
364. Correll CU, Kane JM, Manu P. Obesity and coronary risk in patients treated with second-generation antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 sept;261(6):417–23.
365. Bou Khalil R. [Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake.]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983) [Internet]*. 2011 déc 6 [cité 2012 mars 7]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154487>
366. McIntyre RS, Park KY, Law CWY, Sultan F, Adams A, Lourenco MT, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs*. 2010 sept;24(9):741–53.
367. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003 juin;37(3):193–220.

368. Chokka P, Tancer M, Yeragani VK. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 nov;31(6):414.
369. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2008 mars;31(3):420–6.
370. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-Term Use of Antidepressants for Depressive Disorders and the Risk of Diabetes Mellitus. *American Journal of Psychiatry*. 2009 avr 1;166(5):591–8.
371. Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study. *J Clin Psychiatry*. 2006 déc;67(12):1974–82.
372. Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 oct;24(5):527–31.
373. Sugimoto Y, Inoue K, Yamada J. Involvement of 5-HT(2) receptor in imipramine-induced hyperglycemia in mice. *Horm. Metab. Res*. 2003 sept;35(9):511–6.
374. Levkovitz Y, Ben-Shushan G, Hershkovitz A, Isaac R, Gil-Ad I, Shvartsman D, et al. Antidepressants induce cellular insulin resistance by activation of IRS-1 kinases. *Mol. Cell. Neurosci*. 2007 nov;36(3):305–12.
375. Limosin F, Gasquet I, Leguay D, Azorin J-M, Rouillon F. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 juill;118(1):19–25.
376. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Faragian S, Maayan R, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 juin;192(3):441–8.
377. Bourgeois ML. La psychiatrie apodictique (Evidence-based mental health) dans les stratégies et dispositifs de soins futurs. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2001 avr;159(3):196–200.
378. Vanelle J-M. Les conférences de consensus en France dans le domaine de la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2005 nov;163(9):758–63.
379. Delessert D, Pomini V, Grasset F, Baumann P. Recommandations de pratique clinique dans la schizophrénie : de la théorie à la mise en application. *L'Encéphale*. 2007 déc;33(6):902–10.
380. Bottéro A. Traitement des schizophrénies : 10 ans de recommandations (II). *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*. 2001 déc;(15):9–17.
381. ANDEM. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Paris: Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale; 1994 p. 1–32.
382. Delessert D, Pomini V, Grasset F, Baumann P. Traitement pharmacologique de la schizophrénie : évaluation comparative de la qualité des recommandations de pratique clinique. *L'Encéphale*. 2008 janv;34(1):93–100.
383. Expert Consensus Guideline. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 11:3–80.
384. Expert Consensus Guideline. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry [Internet]*. 2003 [cité 2011 août 10];64 Suppl 12. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640142>
385. PORT. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):1–10.

386. PORT. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):193–217.
387. Clinical Practice Guideline. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2005 nov;50(13 Suppl 1):7S–57S.
388. APA. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004 févr;161(2 Suppl):1–56.
389. MOH Clinical Practice Guideline. Ministry of health clinical practice guidelines: schizophrenia. *Singapore Med J.* 2011 juill;52(7):521–6.
390. HAS. Schizophrénies. Haute Autorité de Santé; 2007 juin.
391. WFSBP. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2006;7(1):5–40.
392. APA. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2007 juill;164(7 Suppl):5–53.
393. Expert Consensus Guidelines. Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 4:2–72.

ANNEXE 1. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Schizophrénie

DSM-IV-TR : (18)

- A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois.
1. Idées délirantes.
 2. Hallucinations.
 3. Discours désorganisé.
 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
 5. Symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, avolition).
- N.B. Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.
- B. *Dysfonctionnement social ou dans les activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation.
- C. *Durée* : Des signes permanents du trouble persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes du Critère A, et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces phases prodromique ou résiduelle, les signes de la pathologie peuvent se manifester uniquement sous forme de symptômes négatifs, ou de deux (ou plus) symptômes énumérés au Critère A présents sous forme atténuée.
- D. *Exclusion d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur* : Un trouble schizoaffectif ou un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés car soit (1) aucun épisode dépressif majeur, épisode maniaque, ou épisode mixte n'est apparu de façon concomitante avec des symptômes de la phase aiguë ; ou (2) si des épisodes thymiques sont apparus pendant la phase aiguë, leur durée totale a été brève en comparaison avec la durée des phases aiguë et résiduelle.
- E. *Exclusion d'une affection médicale générale ou due à une substance* : Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- F. *Relation avec un Trouble envahissant du développement* : En cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois.

CIM-10 : (19)

- A. Présence manifeste d'au moins un symptôme de l'un des groupes (1) à (4), ou de symptômes d'au moins deux des groupes (5) à (8).
1. Echo de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
 2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
 3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
 4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique, ou des pouvoirs surhumains.
 5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties

persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.

6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
 7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
 8. Symptômes « négatifs » : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
 9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.
- B. Les troubles persistent la plupart du temps pendant une période d'au moins un mois. Ce critère de durée se réfère uniquement à la présence des symptômes spécifiques cités ci-dessus et non pas à la présence d'une phase prodromique.
- C. La caractéristique décrite sous (9) concerne uniquement le diagnostic de schizophrénie simple ; elle doit être présente pendant au moins un an.
- D. On ne doit pas porter le diagnostic de schizophrénie quand le tableau clinique comporte des symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur.
- E. On ne doit pas porter le diagnostic de schizophrénie quand il existe une atteinte cérébrale manifeste, ou une intoxication ou un sevrage à une substance psycho-active.

Dépression

DSM-IV-TR : Episode dépressif majeur : (18)

- A. Au moins cinq des symptômes suivants ont été présents durant une période continue de deux semaines, et ils représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive, ou (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
1. Humeur dépressive pratiquement toute la journée, presque tous les jours, décrite par le sujet ou rapportée par les autres.
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir dans toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
 3. Perte (en l'absence de restrictions alimentaires volontaires) ou gain de poids significatif, ou diminution ou augmentation de l'appétit pratiquement tous les jours.
 4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, ou indécision, presque tous les jours.
 9. Idées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne remplissent pas les critères pour un "Épisode mixte".
- C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
- E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

CIM-10 : Episode dépressif : (19)

- A. Au moins deux des trois symptômes typiques suivants :
 - 1. Humeur dépressive.
 - 2. Diminution de l'intérêt et du plaisir.
 - 3. Réduction de l'énergie, entraînant une augmentation de la fatigabilité et une diminution de l'activité.
- B. Associés à au moins trois symptômes parmi les suivants :
 - 1. Diminution de la concentration et de l'attention.
 - 2. Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi.
 - 3. Idées de culpabilité ou de dévalorisation.
 - 4. Attitude morose et pessimiste face à l'avenir.
 - 5. Idées ou actes auto-agressifs ou suicidaires.
 - 6. Perturbation du sommeil.
 - 7. Diminution de l'appétit.
- C. L'humeur dépressive ne varie pas d'un jour à l'autre ou selon les circonstances.
- D. Une durée minimale de deux semaines est exigée pour le diagnostic d'épisode dépressif.
- E. Les symptômes interfèrent de manière significative avec les activités sociales et professionnelles.

Trouble schizoaffectif

DSM-IV-TR : (18)

- A. Période ininterrompue de maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un épisode dépressif majeur, soit d'un épisode maniaque, soit d'un épisode mixte, et de symptômes répondant au critère A de la schizophrénie.
- B. Au cours de la même période de la maladie, des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins deux semaines, en l'absence de symptômes thymiques marqués.
- C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.
- D. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

Spécification du sous-type :

0 Type bipolaire : si la perturbation comprend un épisode maniaque ou un épisode mixte (ou un épisode maniaque ou un épisode mixte et des épisodes dépressifs majeurs).

1 Type dépressif : si la perturbation comprend uniquement des épisodes dépressifs majeurs.

CIM-10 : (19)

- A. Des symptômes affectifs et des symptômes schizophréniques sont conjointement présents au premier plan de la symptomatologie, au cours du même épisode, typiquement de façon simultanée, ailleurs séparés par des intervalles de tout au plus quelques jours.
- B. La présence d'idées délirantes ou d'hallucinations non congruentes à l'humeur au cours des troubles affectifs est un critère d'exclusion.

Type maniaque :

- 1. Exaltation manifeste de l'humeur, ou élation moins nette de l'humeur associée à une irritabilité ou une agitation.
- 2. Au moins un, et de préférence deux symptômes typiquement schizophréniques.

Type dépressif :

- 1. Présence d'au moins deux des manifestations d'un épisode dépressif.
- 2. Au moins un, de préférence deux symptômes typiquement schizophréniques.

Dépression postpsychotique

DSM-IV-TR, annexe B des critères pour la recherche: (18)

- A. Critères d'un épisode de dépression majeure. Cet épisode dépressif doit inclure obligatoirement l'humeur dépressive.
- B. Cet épisode dépressif majeur est superposé à la phase résiduelle d'une décompensation schizophrénique et survient uniquement au cours de celle-ci. Cette phase résiduelle suit la phase processuelle et se caractérise par la persistance sous forme atténuée de symptômes positifs ou négatifs de la phase aigue.
- C. Dans la plupart des cas, le trouble apparaît immédiatement après la rémission de la phase aigue. Parfois, il survient après un intervalle plus ou moins long exempt de symptômes psychotiques.
- D. L'épisode dépressif majeur n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

CIM-10 : dépression post-schizophrénique : (19)

- A. Trouble schizophrénique répondant aux critères généraux de la schizophrénie au cours des 12 mois précédents.
- B. Présence de certains symptômes psychotiques positifs ou négatifs, mais qui ne dominant plus le tableau clinique.
- C. Symptomatologie dépressive au premier plan, répondant aux critères d'un épisode dépressif et persistant au moins 2 semaines.

ANNEXE 2. ABREVIATIONS UTILISEES

AIA :	Akathisie Induite par les Antipsychotiques
AIMS :	Abnormal Involuntary Movement Scale
ANAM :	Automated Neuropsychological Assessment Metrics
BACS :	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BAS :	Barnes Akathisia Scale
BDI :	Beck Depression Inventory
BHS :	Beck Hopelessness Scale
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
BSI :	Brief Symptom Inventory
CDSS :	Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia
CGI :	Clinical Global Impressions Scale
CGI-SS :	Clinical Global Impressions-Severity of Suicide Scale
ESS/ESRS :	Extrapyramidal Symptoms Rating Scale
FDA :	Food and Drug Administration
GAS :	Global Assessment of Functioning Scale
HAM-D-17 :	17-item Hamilton Rating Scale for Depression
HDRS :	Hamilton Depression Rating Scale
IC95 :	Intervalle de confiance à 95%
IMAO :	Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
IRSNA :	Inhibiteur mixte de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS :	Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine
ISST :	International Suicide Prevention Trial Scale for Suicidal Thinking
ITT :	Intention de Traiter
MADRS :	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MDI :	Major Depression Inventory
NNT :	Number Needed to Treat
OR :	Odds Ratio
PANSS :	Positive And Negative Syndrome Scale
PDS :	Psychotic Depression Scale
PSE :	Present Sate Examination
PTSD :	Post Traumatic Stress Disorder
QLS :	Quality of Life Scale
QOLI :	Quality Of Life Interview
RBANS :	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
RR :	Risque Relatif
SADS :	Scale for the Assessment of Depression and Schizophrenia
SAEPS :	Simpson-Angus Extrapyramidal Side Effect Scale
SANS :	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS :	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SCAN :	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry
SF-12 :	12-item Short-Form Health Survey
SOC :	Symptômes Obsessionnels Compulsifs
SQLS :	Schizophrenia Quality of Life Scale
SWN :	Subjective Well-Being under Neuroleptic Scale
TOC :	Trouble Obsessionnel Compulsif
WCST :	Wisconsin Card Sorting Test
WHOQOL :	World Health Organisation Quality of Life Scale
Y-BOCS :	Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale

Auteur : FOURNIER Mélanie

Date de Soutenance : mardi 19 juin 2012

Titre de la Thèse : Antidépresseurs et Schizophrénies : revue de la littérature

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES de psychiatrie

Mots-clés : antidépresseurs, schizophrénie

Résumé :

Titre : Antidépresseurs et Schizophrénies : revue de la littérature

Contexte : L'utilisation de traitements pharmacologiques adjuvants, notamment les antidépresseurs, dans la prise en charge des schizophrénies, est en augmentation depuis plusieurs années. En effet, de nombreux patients schizophrènes présentant des symptômes négatifs ou dépressifs, sources de souffrance significative et de handicap fonctionnel, ne répondent pas de façon optimale à une monothérapie par antipsychotique.

Méthode : Cette revue de la littérature internationale vise à évaluer l'efficacité des traitements antidépresseurs dans leurs différentes indications chez les patients schizophrènes.

Résultats : La prise en charge par un traitement antidépresseur des symptômes dépressifs, et en particulier de la dépression postpsychotique, ainsi que celle des symptômes anxieux de type obsessionnels et compulsifs, met en évidence un bénéfice à l'utilisation adjuvante des tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et démontre des résultats favorables pour les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Pour les symptômes négatifs, les ISRS se montrent également efficaces, ainsi que la mirtazapine, qui a de plus démontré une efficacité sur l'amélioration des troubles cognitifs. Les antidépresseurs, de par leur action sur ces différents symptômes, contribuent à améliorer la qualité de vie des patients schizophrènes. L'utilisation adjuvante de certains antidépresseurs permet également de potentialiser l'effet des traitements antipsychotiques. Ces derniers ont de même démontré leur rôle en monothérapie ou comme adjuvants dans le traitement des épisodes dépressifs. La synergie observée entre antidépresseurs et antipsychotiques résulte d'une part d'une modulation des systèmes de neurotransmission différente de celle induite par chaque traitement individuellement, avec une implication centrale des voies dopaminergiques, et d'autre part d'une modulation de l'expression de facteurs neurotrophiques. Les principaux effets secondaires sont la majoration du risque de syndrome métabolique, et les interactions pharmacocinétiques, pour lesquels une surveillance clinique et biologique est recommandée. Ces résultats concordent avec les principales recommandations internationales.

Conclusion : Au total, les antidépresseurs ont donc démontré leur efficacité comme adjuvants dans le traitement des dépressions postpsychotiques et des symptômes négatifs persistants, le traitement de première intention demeurant un antipsychotique atypique en monothérapie.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Michel Goudemand

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre Thomas
Monsieur le Professeur Régis Bordet

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jacques Catteau

