

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie : Revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021 à 14h00

au Pôle Formation

par Maxime GARCIA

JURY:

Président :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Monsieur le Docteur Charles-Édouard NOTREDAME

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Inès SUISSE DE SAINTE CLAIRE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes Confrères si j'y manque.

Liste des abréviations

- AEM** : Agence Européenne des Médicaments
- AES** : Apathy Evaluation Scale
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMPT** : Alpha-Methyl-Para-Tyrosine
- AMS** : Assemblée Mondiale de la Santé
- BAS/BIS** : Behavioral Activation System/Behavioral Inhibition System
- BNSS** : Brief Negative Symptom Scale
- CAINS** : Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms
- CBSST** : Cognitive Behavioral Social Skills Training
- CDSS** : Calgary Depression Scale for Schizophrenia
- CET** : Cognitive Enhancement Therapy
- CIM** : Classification Internationale des Maladies
- CNTRICS** : Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
- CRT** : Cognitive Remediation Therapy
- DBH** : Dopamine Bêta-Hydroxylase
- DHEA** : DéHydroEpiAndrostérone
- DMXB-A** : DiMethoXyBenzyldene Anabaseine
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EASE** : Examination of Anomalous Self-Experience
- EHS** : Entraînement aux Hâbiletés Sociales
- GABA** : Gamma Aminobutyric Acid
- HIAA** : 5-Hydroxy Indole Acetic Acid
- HT** : 5-HydroxyTryptamine
- HVA** : HomoVanillic Acid
- IPT** : Integrated Psychological Therapy
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRSNa** : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
- ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
- LARS** : Lille Apathy Rating Scale
- LKM** : Loving Kindness Meditation

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MAP-SR : Motivation and Pleasure Scale Self-Report

MCCB : Matrics Consensus Cognitive Battery

MOVE : MOtiVation and Enhancement Training

NAC : N-Acétyl-Cystéine

NEAR : Neuropsychological Educational Approach to Remediation

NET : Neurocognitive Enhancement Therapy

NIMH-MATRICES : National Institute of Mental Health-Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

PAAP : Perte d'Auto-Activation Psychique

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

PAS : Physical Anhedonia Scale

PEPS : Programme Emotions Positives pour la Schizophrénie

PORT : Patient Outcomes Research Teams

RC : Remédiation Cognitive

RECOS : Remédiation cognitive pour patients présentant une Schizophrénie ou un trouble associé

rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SCIT : Social Cognition and Interaction Training

SNS : Self-report of Negative Symptoms

SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique

TBS : Theta Burst Stimulation

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

TEP/TEMP : Tomographie par Emission de Positons/ Tomographie par Emission Monophotonique

TEPS : Temporal Experience of Pleasure Scale

TomRemed : Theory of Mind Remediation

UHR : Ultra Haut Risque de psychose

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Table des matières

1. Introduction	1
2. Description clinique de l'apathie dans la schizophrénie	3
2.1. Histoire et évolution du concept d'apathie.....	3
2.2. Définitions actuelles.....	10
2.2.1. Critères diagnostiques de l'apathie.....	10
2.2.2. Apathie et hétérogénéité des symptômes négatifs.....	11
2.2.3. Classifications internationales.....	18
2.3. Place de l'apathie dans la schizophrénie.....	20
2.3.1. Evolution.....	20
2.3.2. Retentissement fonctionnel.....	23
3. Physiopathologie de l'apathie dans la schizophrénie	24
3.1. Mécanismes corrélés à l'apathie dans la schizophrénie.....	24
3.1.1. Mécanismes motivationnels.....	24
3.1.1.1. Anticipation du plaisir / Apprentissage par renforcement.....	24
3.1.1.2. Prise de décision basée sur l'effort.....	29
3.1.1.3. Motivation sociale.....	31
3.1.2. Mécanismes cognitifs.....	35
3.1.2.1. Neurocognitions.....	36
3.1.2.2. Cognitions sociales.....	38
3.1.3. Mécanismes psychologiques : croyances dysfonctionnelles.....	42
3.2. Imagerie cérébrale de l'apathie dans la schizophrénie.....	45
3.2.1. Imagerie cérébrale anatomique.....	46
3.2.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle.....	49
3.2.2.1. Imagerie cérébrale fonctionnelle statique.....	49
3.2.2.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle dynamique.....	49
3.3. Neurobiologie des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie.....	54
3.4. Discussion de la littérature sur la physiopathologie de l'apathie dans la schizophrénie.....	61

4. Echelles d'évaluation de l'apathie dans la schizophrénie.....	62
4.1. Echelles d'hétéro-évaluation de l'apathie.....	63
4.1.1. Echelles non spécifiques à l'apathie.....	63
4.1.2. Echelles spécifiques à l'apathie.....	69
4.2. Echelles d'auto-évaluation de l'apathie.....	70
4.3. Discussion.....	72
5. Traitements des symptômes négatifs et de l'apathie dans la	
Schizophrénie	74
5.1. Traitements biologiques.....	74
5.1.1. Traitements pharmacologiques.....	74
5.1.1.1. Neuroleptiques.....	75
5.1.1.2. Psychostimulants.....	83
5.1.1.3. Antidépresseurs.....	87
5.1.1.4. Agents glutamatergiques.....	91
5.1.1.5. Agonistes cholinergiques.....	97
5.1.1.6. Autres traitements pharmacologiques.....	100
5.1.2. Traitements non pharmacologiques.....	110
5.2. Psychothérapies.....	115
5.2.1. Thérapies Cognitives et Comportementales.....	116
5.2.1.1. Thérapies cognitives.....	116
5.2.1.2. Activation comportementale.....	119
5.2.1.3. Thérapies émotionnelles.....	120
5.2.1.4. Réhabilitation psychosociale.....	125
5.2.1.5. Thérapies intégratives.....	131
5.2.2. Art-thérapie.....	136
5.2.3. Activité physique.....	137
6. Conclusion.....	142
7. Bibliographie.....	145
8. Annexes	187

1. Introduction

La schizophrénie est une pathologie mentale fréquente avec une prévalence de 0.7 à 1% de la population générale (1). Elle est constituée de cinq domaines cliniques, dont la symptomatologie négative qui est caractérisée par des déficits de fonctions normales (2). Les symptômes négatifs restent à ce jour résistants aux thérapeutiques habituelles, notamment en raison de difficultés historiques de définition et d'évaluation (3). Ces difficultés de repérage clinique ont progressivement conduit à la multiplication d'échelles et de leurs analyses factorielles, ce qui a permis d'aboutir à un consensus international autour de la différenciation des symptômes négatifs en deux dimensions indépendantes sur les plans clinique, physiopathologique et thérapeutique : l'apathie et la diminution de l'expressivité (4). La dimension de l'apathie comprend l'avolition, l'anhédonie et l'asocialité. La dimension de la diminution de l'expressivité comprend l'alogie et l'émoussement affectif. La symptomatologie négative a longtemps été considérée comme une construction unique ; l'identification de son hétérogénéité conduit aujourd'hui à retenir comme recommandation de recherche de prendre en compte séparément chacune de ses deux dimensions (4).

Dans ce travail, nous avons choisi de nous concentrer sur la dimension de l'apathie. La prévalence de l'apathie est estimée à environ 50% dans la schizophrénie où elle est présente lors des différentes phases de la maladie (5). Elle est également rencontrée dans diverses pathologies neurologiques, générales et psychiatriques, ce qui lui confère un statut transnosographique. A titre d'exemple, sa prévalence est estimée à 27% dans la maladie de Parkinson et à 55% dans la maladie d'Alzheimer (6). De description ancienne, l'apathie a connu un récent regain d'intérêt suite aux avancées issues de la neuroimagerie et de la neuropsychologie cognitive.

Actuellement appréhendée selon une approche multidimensionnelle, elle est définie comme un manque de motivation et une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts, ayant une origine soit cognitive, soit émotionnelle, soit d'auto-activation (7). Dans le cadre de la schizophrénie, on sait aujourd'hui que l'apathie a un retentissement délétère plus important que la diminution de l'expressivité sur le fonctionnement socio-professionnel, l'autonomie et la qualité de vie (8). Sa prise en charge représente donc un enjeu majeur de santé publique.

Dans ce sens, l'objectif de cet écrit est de proposer à travers une revue de la littérature un état des lieux des connaissances concernant la prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie. Dans un premier temps, nous aborderons sa description clinique. Puis, nous rendrons compte des principales avancées concernant sa physiopathologie, son évaluation et son traitement. Enfin, nous discuterons des limites des connaissances actuelles et des perspectives qui en découlent. Il est à noter que nous ne développerons pas le caractère transnosographique de l'apathie qui dépasse la portée de ce travail.

2. Description clinique de l'apathie dans la schizophrénie

2.1. Histoire et évolution du concept d'apathie

➤ Origines

L'origine grecque du mot apathie est ἀπάθεια (apatheia), que l'on peut aussi bien traduire par « *absence de passion* » que par « *insensibilité émotionnelle* ». Chez les stoïciens, l'apatheia faisait référence à la tranquillité de l'âme issue de l'anéantissement des passions par la raison (9).

Cette signification philosophique a évolué vers une signification pathologique avec les premiers aliénistes qui en ont fait un symptôme clé associé à la chronicisation des personnes souffrant de schizophrénie.

L'apathie appartient à la symptomatologie négative de la schizophrénie, dont on peut trouver les premières traces chez Pinel dès 1798 dans sa "Nosographie philosophique" où il décrit les vésanies, inspiré par les travaux de Cullen, pour désigner l'affaiblissement psychique observé dans les "*égarements de l'esprit non fébriles*" (10). La notion de symptômes négatifs a été introduite avec celle de symptômes positifs par deux neurologues anglais, Reynolds (1858) et Jackson (1904) pour décrire les manifestations de l'épilepsie (11).

Au fil du temps, les notions d'apathie et de symptômes négatifs vont apparaître à travers différentes terminologies et conceptualisations.

➤ **Fin du XIXème et début du XXème siècle : l'apathie au cœur de la schizophrénie**

En 1899, Kraepelin propose pour deux des formes cliniques de la démence précoce (l'hébéphrénie et la catatonie) un noyau fondamental caractérisé par un déficit de l'expérience émotionnelle à l'origine d'un déficit motivationnel se traduisant par *“une indifférence au monde extérieur et un manque d'intérêt pour l'environnement, qui accentuent la pauvreté mentale, une indifférence à soi-même, à sa santé physique, à la sensation douloureuse et une perte d'hygiène”* (12).

En 1911, Bleuler définit l'apathie comme une *“une indifférence à tous, aux amis et aux relations, à la vocation ou au plaisir, aux devoirs ou aux droits, à la chance ou la malchance”*. Il décrit la schizophrénie comme résultant d'un effondrement des émotions et de la motivation, avec l'indifférence affective comme symptôme fondamental (13).

En 1922, dans leur ouvrage “Psychiatrie du médecin praticien”, Dide et Guiraud introduisent le néologisme athymhormie, à partir du “a” privatif et de deux mots grecs, “thumos” signifiant humeur et “hormé” dérivé du verbe « ὀρμαω » signifiant aller vers l'avant et proche du concept d'élan vital (14). Ils font de l'athymhormie le déficit fondamental de l'athymhormie juvénile, terme qu'ils préfèrent à celui de schizophrénie. Ainsi, selon ces auteurs, *“l'affection se caractérise par un fléchissement d'emblée et précoce des sources instinctives de la vie mentale... ; l'affaiblissement de l'élan vital et de l'affectivité étant l'élément nécessaire et suffisant pour caractériser la maladie »* (14).

En 1946, dans son ouvrage “Les dérèglements de l'humeur”, Delay distingue l'apathie dans la schizophrénie de celle rencontrée dans la dépression à travers la notion

d'hypothymie, désignant la réduction de l'humeur (15). Selon cet auteur, on retrouve dans la schizophrénie *“de jeunes gens indifférents, apathiques, qui se désintéressent peu à peu de tout. Ils recherchent la solitude et passent leur temps à rêvasser... Ils n'ont plus aucun attachement sentimental, ni affection pour leurs parents, ni amitiés, ni camaraderies, ni amour... Ils semblent avoir perdu tout élan... L'humeur est atone, froide, discordante, bizarre... Les sources de l'affectivité sont glacées »* (15).

Dans ces écrits, l'apathie est appréhendée à travers différentes terminologies comme une baisse des émotions accompagnée d'une baisse des interactions sociales et des activités. On peut par ailleurs voir s'esquisser la notion de motivation.

➤ **Les années 1950 et 1960 : relégation au second rang**

A cette époque, l'intérêt pour l'apathie et les symptômes négatifs décroît, notamment sous l'influence de Schneider avec l'introduction des critères diagnostiques opérationnels et des systèmes de classifications priorisant le rôle des symptômes positifs dans la schizophrénie, en particulier des symptômes dits de premier rang (16).

➤ **Les années 1970 et 1980 : 1ères classifications et apports de la neurologie**

En 1974, on assiste à un regain d'intérêt pour les symptômes négatifs avec Strauss et Carpenter qui sont les premiers à catégoriser les symptômes de la schizophrénie en tant que positifs ou négatifs, ces derniers incluant l'apathie (17). Trois principales classifications catégorielles ont fait suite à ces premiers travaux :

- En 1980, Crow distingue dans une approche dichotomique les schizophrénies de type 1 ou de type 2, respectivement avec symptômes positifs ou négatifs, ces derniers incluant l'émoussement affectif, l'abolition et l'alogie (18).
- En 1982, Andreasen propose de diviser la schizophrénie en trois formes cliniques, selon la présence de symptômes positifs prédominants, de symptômes négatifs prédominants, ou de symptômes mixtes (19). La même année, elle développe l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) dans laquelle elle superpose les notions d'apathie et d'abolition qu'elle définit comme manque d'énergie, de motivation et d'intérêt pour les activités socio-professionnelles et les soins personnels (20).
- En 1988, Carpenter définit la schizophrénie déficitaire, caractérisée par la présence de symptômes négatifs stables depuis plus d'un an (21).

Malgré ces travaux, l'apathie et les symptômes négatifs peinent à s'imposer dans les classifications internationales où ils ne seront mentionnés qu'à partir de la CIM-10 (1993) (22) et du DSM IV TR (2000) (23).

Alors que l'apathie existe peu en psychiatrie, ce sont des travaux de neurologie qui vont produire d'importantes avancées.

En 1981 et 1982, Laplane décrit un tableau clinique qu'il dénomme "perte d'auto-activation psychique" (PAAP) secondaire à des lésions des ganglions de la base et plus précisément des lésions bilatérales des pallidums internes, ainsi que des lésions frontales (24) (25). La PAAP se caractérise par deux aspects fondamentaux, 1) la dissociation entre une réduction importante des comportements auto-générés et une

exécution normale des comportements hétéro-stimulés, et II) une inertie cognitive avec un vécu de “vide mental” rapporté par les patients.

En 1988, Habib et Poncet publient un article dans la “Revue Neurologique” où ils reprennent le terme d’athymhormie pour décrire un tableau similaire à la PAAP, secondaire à des lésions lacunaires des corps striés et des lésions bipariétales et frontales (26). L’athymhormie est alors caractérisée par une perte d’intérêt pour les préoccupations et motivations antérieures, une anhédonie et une perte de la spontanéité des actions avec dépendance et passivité. Les auteurs en font une pathologie de la motivation en tant que perte de la capacité à convertir les affects en action. La destruction des ganglions de la base dans leurs connexions avec le système limbique empêche la transmission du signal affectif au cortex préfrontal où doit normalement s’établir représentation, sélection puis validation des pensées et des actions.

➤ **Années 1990 : l’apathie, trouble de la motivation**

A cette époque, la définition de l’apathie prête à confusion, l’usage du terme étant indifférencié de ceux d’apragmatisme, d’avolition et d’athymhormie.

La conception de l’apathie comme trouble émotionnel sera dépassée suite à l’approfondissement de ces premiers travaux neurologiques par Marin (1991) qui définira l’apathie comme un défaut de motivation (27). Marin se situe dans une approche multidimensionnelle en se référant au concept unique de motivation, celle-ci étant définie comme l’ensemble des processus organisant les comportements dirigés vers un but. Ces processus peuvent être déclinés en trois dimensions : cognitive, émotionnelle et comportementale. Marin établit la distinction entre le

syndrome apathique (apathie primaire) dû à un défaut de motivation et le symptôme apathique (apathie secondaire) dû à une détresse émotionnelle (dépression), à un niveau de conscience altéré (confusion mentale) et/ou à des troubles cognitifs (démence).

➤ **Depuis les années 2000 : dernières avancées**

En 2001, Starkstein s'appuie sur le modèle de Marin pour élaborer des critères diagnostiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer (28). Le diagnostic d'apathie nécessite alors la présence d'au moins un symptôme dans chacune des trois dimensions.

En 2006, Levy et Dubois s'écartent du concept de motivation qu'ils estiment flou et difficile à évaluer pour proposer un modèle issu de la neuropsychologie cognitive : la comportementalité dirigée (7). Ces auteurs définissent l'apathie comme un syndrome comportemental caractérisé par une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts ayant une origine soit cognitive, soit émotionnelle, soit d'auto-activation (7). L'apathie cognitive désigne une inertie cognitive, à l'origine d'un défaut de planification et d'une difficulté à maintenir et finaliser les actions. L'apathie émotionnelle correspond à une incapacité à décoder le contexte affectif qui guide le comportement ainsi qu'un défaut d'anticipation des conséquences d'une action. Enfin, l'apathie d'auto-activation désigne la difficulté à activer spontanément les pensées et les actions. En 2013, des travaux français ont montré l'applicabilité de ce modèle à l'apathie retrouvée dans la schizophrénie (29).

L'approche multidimensionnelle de l'apathie a permis d'affiner son diagnostic et sa distinction de l'apragmatisme, de l'avolition et de l'athymhormie (**voir le tableau 1**).

L'apragmatisme se réfère uniquement à la dimension d'auto-activation psychique. L'avolition se réfère aux dimensions d'auto-activation psychique et cognitive. Enfin, l'athymhormie se réfère aux dimensions d'auto-activation psychique et émotionnelle.

Au total, dans le cadre de la schizophrénie, l'apathie fut d'abord conçue comme un déficit émotionnel dans une approche purement descriptive. Puis, les découvertes dans les champs de la neurologie et de la neuropsychologie cognitive ont permis d'appréhender l'apathie selon un modèle explicatif multidimensionnel en tant que trouble de la motivation et syndrome comportemental. Cette vision de l'apathie commence à émerger dans le trouble schizophrénique même s'il persiste une confusion dans les définitions actuelles. Nous les présentons ci-après.

Tableau 1. Distinction entre apathie, avolition, apragmatisme et athymhormie (selon Yazbek et al., 2014) (6)

Symptômes	Altération du domaine			Définition
	Émotionnel	Cognitif	Auto-activation psychique	
Apathie	Oui Déficit dans le décodage des émotions	Oui Inertie cognitive	Oui Difficulté à activer spontanément les pensées ou actions	Réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts observables sur un plan cognitif, émotionnel, et d'auto-activation
Avolition	Non	Oui	Oui Difficulté à initier et maintenir un comportement intentionnel	Perte des comportements spontanés et auto-initiés avec une altération du désir d'agir ou de planifier une action
Apragmatisme	Non	Non	Oui Incapacité à initier un comportement adapté aux besoins quotidiens	Incapacité de réaliser une action (aspect purement moteur) mais le désir d'agir ou de planifier une action sont préservés
Athymhormie	Oui Perte de l'affect	Non	Oui Perte de l'auto-activation psychique	Perte de l'affect et de l'élan vital, de toute initiative associée à un vide mental

2.2. Définitions actuelles

2.2.1. Critères diagnostiques de l'apathie

Dans la continuité des travaux de Marin et de Starkstein, Robert et al., (2009) ont établi des critères diagnostiques de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer qui ont fait l'objet d'un consensus international (**voir le tableau 2**) (30). Le diagnostic d'apathie requiert la présence de quatre critères (A, B, C, D) correspondant à un manque de motivation rompant avec l'état antérieur durant une période minimale de quatre semaines et se manifestant par au moins un symptôme dans deux des trois dimensions de l'apathie, à savoir cognitive, émotionnelle et comportementale. Ces symptômes doivent entraîner un retentissement fonctionnel et ne doivent pas être dus à une réduction du niveau de conscience, aux effets directs d'une substance, ou à un handicap sensoriel/moteur.

Mulin et al., (2011) (5) et Yazbek et al., (2014) (31) ont montré que ces critères diagnostiques pouvaient s'appliquer à la schizophrénie en ce qui concerne les composantes cognitives et émotionnelles de l'apathie. D'autres investigations sont nécessaires pour confirmer les résultats de ces deux premières études menées auprès de faibles échantillons (respectivement 17 et 58 patients apathiques).

Tableau 2. Critères diagnostiques de l'apathie (Robert et al., 2009) (30)

<p>A. Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient. Ce changement est rapporté par le patient lui-même ou son entourage.</p>
<p>B. Présence la plupart du temps durant une période minimum de 4 semaines d'au moins 1 symptôme dans au moins 2 des 3 domaines suivants :</p>
<p>B1. ACTION : perte ou réduction des comportements dirigés vers un but, mise en évidence par au moins un des symptômes suivant :</p>
<p>- INITIATION: perte des comportements auto-initiés (p. ex., entamer une conversation, réaliser des activités de la vie quotidienne, initier une activité sociale, communiquer des choix)</p>
<p>- RÉPONSE : perte des comportements en réponse aux sollicitations de l'environnement (p. ex., répondre dans la conversation, participer à une activité sociale)</p>
<p>B2. COGNITION : perte ou réduction des activités cognitives orientées vers un but, mise en évidence par au moins un des symptômes suivants :</p>
<p>- INITIATION : perte de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels (p. ex., initier des tâches complexes, s'intéresser aux événements récents, répondre aux opportunités sociales, manifester un intérêt pour les affaires personnelles, familiales ou sociales)</p>
<p>- RÉPONSE : perte de réactivité aux commentaires ou questions de l'entourage concernant les événements nouveaux ou habituels (p. ex., à propos de la résidence, du voisinage ou du quartier)</p>
<p>B3. ÉMOTION : perte ou diminution des émotions mise en évidence par au moins un des symptômes suivants :</p>
<p>- INITIATION: un manque de ressenti émotionnel (p.ex., sentiment subjectif d'un manque ou d'une absence d'émotion ou observation par autrui d'affects émoussés), rapporté par le sujet lui-même ou observé par les autres</p>
<p>- RÉPONSE: perte de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement (p. ex., l'entourage rapporte une absence ou une faible réactivité émotionnelle face à des événements agréables, une épreuve personnelle, une maladie grave, des nouvelles bouleversantes)</p>
<p>C. Les critères (A et B) sont à l'origine d'une souffrance et/ou interfèrent avec la vie sociale et occupationnelle.</p>
<p>D. Les critères (A et B) ne s'expliquent pas exclusivement par un handicap physique (p. ex. cécité, surdité, etc.) ou des troubles moteurs, par une réduction du niveau de conscience ou par les effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. abus de toxique, médicaments) **.</p>

2.2.2. Apathie et hétérogénéité des symptômes négatifs

L'apathie appartient aux symptômes négatifs de la schizophrénie. Il est aujourd'hui admis qu'ils constituent un groupe hétérogène de symptômes. Actuellement, deux systèmes de classifications complémentaires tentent d'appréhender cette hétérogénéité : une approche dimensionnelle et une approche catégorielle.

➤ **Approche dimensionnelle**

Elle est résumée par la conférence de consensus du NIMH-MATRICS (2006) (4) qui, à partir d'une revue exhaustive de la littérature s'appuyant sur les analyses factorielles de diverses échelles d'évaluation clinique, a retenu cinq symptômes négatifs différenciés en deux dimensions distinctes l'une de l'autre et des autres domaines de la schizophrénie tels que les symptômes positifs et les troubles cognitifs (**voir la figure 1**).

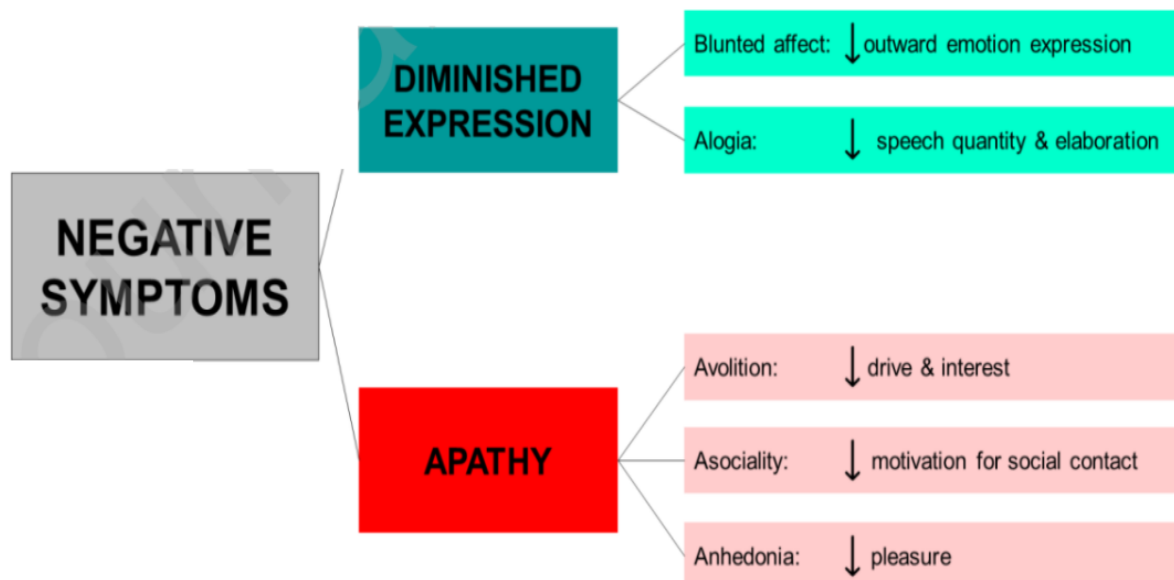
Les cinq symptômes négatifs sont définis de la façon suivante :

- ◇ **Avolition** : perte de volonté, de motivation à l'origine d'un déficit dans l'initiation et le maintien des comportements dirigés vers un but.
- ◇ **Anhédonie** : réduction de la capacité à éprouver du plaisir (anhédonie consommatoire) et/ou à anticiper le plaisir (anhédonie anticipatoire). Dans la schizophrénie, on observe une anhédonie anticipatoire tandis que l'hédonie consommatoire est préservée.
- ◇ **Asocialité** : diminution des activités et interactions sociales due à un manque de motivation. Peu d'intérêt dans les relations intimes.
- ◇ **Affects émoussés** : réduction du nombre de catégories émotionnelles → modes verbaux et non verbaux de communication, prosodie, expressions faciales, gestuelle corporelle.
- ◇ **Alogie** : pauvreté du discours → quantité de parole et spontanéité du discours, brièveté des réponses.

Les deux dimensions sont les suivantes :

- ◇ **Apathie/Avolition** → comprend les symptômes d'avolition, d'anhédonie et d'asocialité. Dans la littérature anglo-saxonne, apathie et avolition sont souvent synonymes et utilisés de façon interchangeable.
- ◇ **Diminution de l'expressivité** → comprend les symptômes d'affects émoussés et d'alogie.

Figure 1. Représentation schématique des dimensions et symptômes négatifs de la schizophrénie (selon Bègue et al., 2020) (32)



Ce modèle à deux dimensions est le plus utilisé dans les recherches récentes car il est le plus stable et reproductible, indépendamment des échelles utilisées, de la culture, du traitement médicamenteux et de la phase de la maladie (33).

Toutefois, d'autres modèles nécessitant de futures investigations sont en cours d'étude, notamment un modèle à cinq dimensions correspondant aux cinq symptômes négatifs retenus par le NIMH-MATRICES (34).

La dimension de l'apathie/avolition est aussi qualifiée d'expérientielle ou encore de motivationnelle. Selon l'approche dimensionnelle, l'apathie peut être définie comme

une diminution de la motivation, des comportements dirigés vers un but et du plaisir (32).

➤ **Approche catégorielle**

L'approche catégorielle se concentre sur la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires (21).

Les symptômes négatifs primaires sont considérés comme inhérents à la physiopathologie schizophrénique tandis que les symptômes négatifs secondaires sont la conséquence d'autres facteurs tels que des symptômes positifs, des effets indésirables des neuroleptiques, des substances, une stimulation insuffisante de l'environnement ou encore une dépression. On retrouve ici un parallèle avec la distinction établie par Marin entre apathie primaire (syndrome) et secondaire (symptôme).

Kirschner et al., (2017) (35) ont proposé les considérations suivantes pour le diagnostic différentiel des symptômes négatifs secondaires (**voir la figure 2**) :

- ◇ **Symptômes positifs** : L'apathie peut notamment être secondaire à des hallucinations, des idées délirantes de persécution, d'influence, de référence ou de vol de pensée qu'il convient de rechercher systématiquement.
- ◇ **Neuroleptiques** : Selon la préparation et le dosage, trois types d'effets secondaires peuvent être responsables d'apathie : I) sédatifs II) extrapyramidaux et III) effets directs sur la motivation. La présence d'effets sédatifs, extrapyramidaux et la temporalité entre l'apparition de l'apathie et

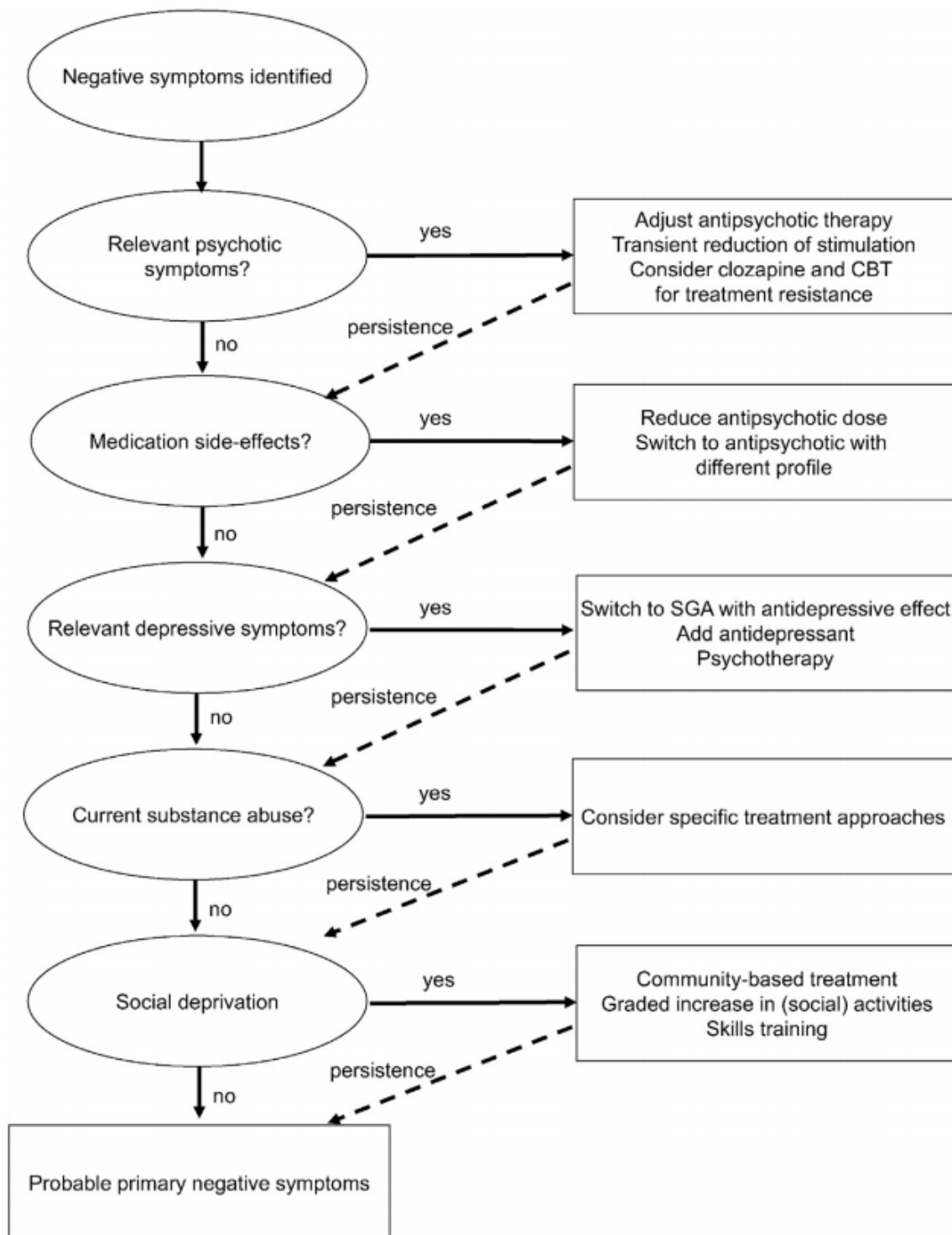
l'initiation/augmentation de dosage des neuroleptiques donnent des indices diagnostiques.

- ◇ **Utilisation de substances** : L'abus et la dépendance aux psycho(dys)leptiques ainsi que le sevrage aux psychoanaleptiques peuvent entraîner une apathie, bien que la physiopathologie ne soit pas claire. Une anamnèse détaillée de la consommation et l'observation de l'évolution des symptômes suite à une abstinence peuvent fournir des indications diagnostiques.
- ◇ **Environnement** : L'apathie secondaire à des conditions environnementales, par exemple l'isolement social dû à une stimulation sociale insuffisante, peut être diagnostiquée par une anamnèse détaillée du quotidien et de l'évolution des symptômes en fonction des activités.
- ◇ **Dépression** : L'abolition, l'anhédonie et l'asocialité sont des symptômes communs aux syndromes apathique et dépressif. Pour autant, certains symptômes dépressifs ne sont pas corrélés à l'apathie. La difficulté à les distinguer se retrouve dans les chevauchements de symptômes amalgamés dans certaines échelles d'évaluation de la dépression comme la MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (36). L'utilisation de la CDSS (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*) (37) et de l'AES (*Apathy Evaluation Scale*) (38) sont recommandées pour évaluer respectivement la dépression et l'apathie dans la schizophrénie. La dépression est plus spécifiquement associée à une tristesse de l'humeur avec douleur morale, des troubles du sommeil, des symptômes végétatifs et des biais négatifs à type de ruminations, d'autodépréciation, de pessimisme, de culpabilité pathologique et d'idées suicidaires. Par ailleurs, la sensibilité aux stimuli désagréables est

préservée contrairement à l'apathie qui se caractérise par un état d'indifférence avec insensibilité aux stimuli agréables comme désagréables. Enfin, l'anhédonie est consommatoire et anticipatoire dans la dépression alors qu'elle est uniquement anticipatoire dans l'apathie rencontrée dans la schizophrénie.

En pratique, la distinction clinique entre symptômes négatifs primaires et secondaires n'est pas toujours possible, ce pourquoi ont été introduites les définitions des symptômes négatifs prédominants (39) et des symptômes négatifs persistants (40) qui sont recommandées par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) pour les études évaluant l'efficacité des traitements sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (39). Les symptômes négatifs prédominants doivent être d'intensité modérée à sévère, de sévérité supérieure aux symptômes positifs, dépressifs et/ou extrapyramidaux. Les symptômes négatifs persistants doivent être d'intensité modérée à sévère, cliniquement stables dans le temps, avec peu ou pas de symptômes positifs, dépressifs et/ou extrapyramidaux.

Figure 2. Recommandations pour le diagnostic différentiel des symptômes négatifs secondaires (selon Kirschner et al., 2017) (35)



Légende : *CBT* Cognitive Behavioral Therapy, *SGA* Second Generation Antipsychotics

2.2.3. Classifications internationales

➤ **DSM-5 (2013)** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (41)

La définition de l'apathie est absente du DSM-5. L'apathie est remplacée par l'aboulie qui est la traduction française du mot avolition, ce dernier étant défini comme *“l'incapacité à initier et à poursuivre des activités orientées vers un but [. . .] empêchant ainsi le sujet de terminer de nombreux types d'activités différentes”*.

L'aboulie apparaît comme symptôme négatif au sein du critère A5 du diagnostic de schizophrénie. Ce critère n'est pas indispensable au diagnostic de schizophrénie. L'aboulie peut être cotée pour sa sévérité actuelle (au cours de la dernière semaine) sur une échelle allant de 0 (absente) à 4 (présente et grave).

➤ **CIM** (*Classification Internationale des Maladies*)

Dans la CIM-10 (1993) (22) :

- ◇ Les critères diagnostiques de la schizophrénie (F20.9) incluent l'apathie au sein du groupe (h) comme symptôme négatif parmi d'autres. Elle apparaît également sans être nommée au sein du groupe (i), de la schizophrénie hébéphrénique (F20.1), de la schizophrénie résiduelle (F20.5) et de la schizophrénie simple (F20.6).
- ◇ L'apathie est définie en R45.3 dans les “symptômes et signes relatifs à l'humeur” comme *“une réduction ou un manque de sentiment, d'émotion, d'intérêt ou de préoccupation ; un état d'indifférence”*.

La CIM-11 (42) a été adoptée à l'Assemblée Mondiale de la Santé (AMS) en mai 2019. Elle est en cours de traduction française et entrera en vigueur le 1er janvier 2022. La version en ligne disponible en anglais reprend le consensus du NIMH-MATRICS en 6A25.1 sous l'intitulé "Negative symptoms in primary psychotic disorders". Comme dans la CIM-10, l'apathie est décrite comme un simple symptôme.

Au total, dans le cadre de la schizophrénie, la définition de l'apathie reste à préciser et il manque un consensus quant à ses critères diagnostiques. Dans les classifications internationales comme dans la littérature anglo-saxonne sur la schizophrénie, il existe un amalgame entre les termes d'apathie et d'avolition. Cette confusion simplifie la notion d'apathie dont le caractère multidimensionnel a pourtant été mis en évidence dans le domaine de la neurologie.

Pour résumer, l'apathie constitue l'une des deux dimensions de la symptomatologie négative de la schizophrénie. Nous en retiendrons trois principaux éléments de définition :

- ✓ Sa multidimensionnalité (cognitive, émotionnelle et d'auto-activation).
- ✓ Sa représentation clinique à travers les symptômes d'avolition, d'anhédonie et d'asocialité.
- ✓ La distinction entre apathie primaire (syndrome) et secondaire (symptôme).

2.3. Place de l'apathie dans la schizophrénie

2.3.1. Evolution

➤ De l'enfance à la phase prodromale

L'apathie est présente dès la phase prodromale de la schizophrénie et parfois même encore plus précocement.

En effet, plusieurs études longitudinales et rétrospectives ont retrouvé la présence d'une asocialité et d'une anhédonie depuis l'enfance chez les adultes atteints de schizophrénie. Par exemple, Matheson et al., (2013) ont réalisé une méta-analyse (n = 3828) incluant 6 études (5 cas-témoins et 1 de cohorte) menées auprès de 177 sujets atteints de schizophrénie et 3651 sujets sains (43). Les résultats ont montré un retrait social accru dans l'enfance des adultes atteints de schizophrénie comparativement aux adultes sains, et ce avec une grande taille d'effet (DMS = 1.035 ; p = 0.006).

➤ Du premier épisode psychotique à l'évolution chronique de la schizophrénie : données épidémiologiques

◇ Etudes transversales multicentriques

En Irlande, l'étude de Lyne et al., (2012), menée auprès de 133 sujets présentant un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique, a retrouvé un taux de prévalence de l'apathie de 47% au score apathie/avolition et de 49% au score anhédonie/asocialité de l'échelle SANS (44).

En Espagne, l'étude de Sicras-Mainar et al., (2014), menée auprès de 1120 sujets atteints de schizophrénie, a retrouvé un taux de prévalence de l'apathie de 60% à

l'item repli social passif/apathique et de 50% à l'item retrait affectif de l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (45) (46).

En France, Yazbek et al., (2014) ont mené une étude contrôlée (51 sujets sains) auprès de 112 sujets atteints de schizophrénie, qui a retrouvé un taux de prévalence de l'apathie de 52% avec l'échelle LARS (*Lille Apathy Rating Scale*) (31) (47).

L'étude Franco-Argentine de Mulin et al., (2011), menée auprès de 32 sujets atteints de schizophrénie, a retrouvé une apathie chez 17 d'entre eux à l'aide des critères diagnostiques de Robert et al., (5).

◇ Etudes longitudinales multicentriques

Les principaux résultats proviennent de trois études scandinaves ayant utilisé l'échelle AES.

Faerden et al., (2010) ont publié une étude d'une durée d'un an chez 103 sujets ayant présenté un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique (48). La prévalence de l'apathie était de 51% à l'inclusion et de 40% au suivi à un an (sur 84 sujets restants). Par ailleurs, l'apathie était persistante pour 30% des sujets, c'est à dire présente aussi bien à l'inclusion qu'à un an.

De façon similaire :

- 30% des sujets (53 sur 178) étaient apathiques dix ans après un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique dans une étude sur 301 sujets initialement inclus (8).

- 28 sujets sur 76 étaient apathiques dix ans après un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique dans une étude contrôlée sur 396 sujets initialement inclus (49).

Dans ces deux dernières études (8) (49), alors que plus de 50% des sujets étaient apathiques à l'inclusion, un sous-groupe de sujets apathiques s'est distingué des autres entre le suivi à un an et à deux ans pour persister jusqu'aux dix ans de suivi. Cela suggère que la phase précoce de la maladie serait une période critique concernant le risque de chronicisation de l'apathie.

Les facteurs prédictifs d'une apathie sévère et persistante ne sont pas encore suffisamment connus. Ils pourraient être (49) :

- La période durant laquelle la psychose n'a pas été traitée
- Le sexe masculin
- Une apathie sévère initiale
- Des antécédents familiaux de schizophrénie
- Un mauvais fonctionnement prémorbide.

A côté de l'apathie sévère et persistante, d'autres évolutions sont décrites. On peut notamment citer la méta-analyse de Savill et al., (2015) (11 études ; n = 1275) qui retrouve une amélioration significative de l'apathie au cours du temps quels que soient les traitements (y compris placebo), même après contrôle des symptômes positifs et dépressifs sources d'apathie secondaire (50).

Ce résultat récent témoigne de l'hétérogénéité évolutive de l'apathie qu'il convient d'étudier sur le long terme.

2.3.2. Retentissement fonctionnel

L'étude de Faerden et al., (2010) a montré une forte corrélation entre apathie et déficit du fonctionnement global en vie quotidienne, à l'inclusion (sur 103 sujets) comme à un an (sur 84 sujets restants) (48).

Dans l'étude d'Evensen et al., (2012), dix ans après un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique et sur les 178 sujets restants, l'apathie était fortement et positivement corrélée à une qualité de vie moindre (8). En cas d'apathie sévère, un lien a été retrouvé avec des problèmes d'emplois, une pauvreté des contacts sociaux et une réduction d'activités au quotidien, même après avoir contrôlé les sources d'apathie secondaire comme les symptômes positifs et dépressifs (8). Ces résultats ont récemment été reproduits (49).

Au total, dans le cadre de la schizophrénie, l'apathie est fréquente (environ 50% des cas, quel que soit le type d'étude et l'instrument de mesure utilisé) et peut se retrouver à tous les stades d'évolution de la maladie, aussi bien lors de la phase prodromale, du premier épisode psychotique que chez un patient chronique. A tous les stades évolutifs, elle est à l'origine de conséquences délétères sur le fonctionnement général en vie quotidienne, d'autant plus si elle est sévère.

L'hétérogénéité évolutive de l'apathie rend difficile l'identification des facteurs prédictifs de sa persistance, qui semble se décider au décours d'une période critique d'un an suivant le premier épisode psychotique. Ceci souligne l'importance d'une intervention thérapeutique précoce.

3. Physiopathologie de l'apathie dans la schizophrénie

3.1. Mécanismes corrélés à l'apathie dans la schizophrénie

3.1.1. Mécanismes motivationnels

La recherche sur les troubles de la motivation a été influencée par la recherche animale sur le traitement des récompenses, la neuroéconomie et les neurosciences cognitives.

Les données récentes mettent en évidence une corrélation spécifique entre apathie et troubles motivationnels. Pour décrire cette corrélation, nous nous baserons sur le modèle intégratif du système motivationnel dans la schizophrénie de Kring et Barch (2014) (**voir les figures 4a et 4b**) (51). Les auteurs proposent d'expliquer comment une récompense va être traduite en réponse comportementale. Selon ce modèle, quatre mécanismes motivationnels seraient impliqués dans l'apathie :

- L'anticipation du plaisir / l'apprentissage par renforcement
- La prise de décision basée sur l'effort
- La motivation sociale
- La construction de plans d'actions dirigées vers un but

3.1.1.1. Anticipation du plaisir / Apprentissage par renforcement

Le plaisir lié au système de récompense peut être divisé en deux composantes :

- **Le plaisir consommé, dit "liking"**, qui fait référence au plaisir directement éprouvé en présence d'une récompense. Il implique les systèmes

sérotoninergique, opioïdérique et GABAergique (Acide γ -AminoButyrique) du striatum et du cortex préfrontal, en particulier orbitofrontal.

- **L'anticipation du plaisir, dite "reward prediction and wanting"**, qui comprend deux aspects : le plaisir anticipé (cognitif) qui fait référence au plaisir qu'un individu s'attend à éprouver lors d'une récompense future, et le plaisir anticipatoire (émotionnel) qui fait référence au plaisir qu'un individu éprouve à l'idée d'une récompense future. L'anticipation du plaisir implique le système dopaminergique mésolimbique et ses projections vers les ganglions de la base, en particulier les régions striatales ventrales et dorsales.

Dans le cadre de la schizophrénie, le plaisir consommé est intact, contrairement à l'anticipation du plaisir (52) (53). Un déficit d'anticipation du plaisir a été retrouvé à la fois sur des mesures d'échantillonnage d'expérience (53) (54), électrophysiologiques (55) et à l'imagerie cérébrale (voir la partie 3.2.).

En effet, comparativement aux témoins, les sujets atteints de schizophrénie rapportent autant de plaisir en présence d'une récompense (53) (54). En revanche, ils prédisent que les récompenses futures seront moins plaisantes et éprouvent moins de plaisir à anticiper les récompenses futures (53) (54). Par ailleurs, ils présentent de plus faibles amplitudes de potentiels évoqués anticipatoires moteurs et non moteurs (55). Enfin, ce déficit d'anticipation du plaisir est significativement corrélé à la dimension de l'apathie (mesurée avec l'échelle SANS) (53) (54) (55).

Ces données suggèrent que lorsqu'un sujet atteint de schizophrénie et souffrant d'apathie veut initier un comportement dirigé vers un but, il peut éprouver des difficultés à s'engager dans cette activité par manque d'anticipation du plaisir que cela

pourrait lui procurer. Pourtant, s'il parvient à s'engager, il éprouvera du plaisir sans difficulté.

L'anticipation du plaisir dépend de l'apprentissage par renforcement qui est la capacité à prédire et à apprendre à partir de récompenses. L'apprentissage par renforcement est basé sur les erreurs de prédiction et la représentation de la valeur de la récompense.

➤ **Les erreurs de prédiction**

Selon le modèle de Kring et Barch (2014), les erreurs de prédiction désignent le décalage entre les récompenses attendues et obtenues (51). Lorsqu'une récompense inattendue se présente, on assiste à une augmentation de la transmission dopaminergique (erreur de prédiction positive), ce qui va renforcer l'action associée à la récompense inattendue. Inversement, lorsqu'une récompense attendue ne se présente pas, on assiste à une déplétion dopaminergique (erreur de prédiction négative, punition), ce qui va renforcer l'évitement de l'action associée à la punition.

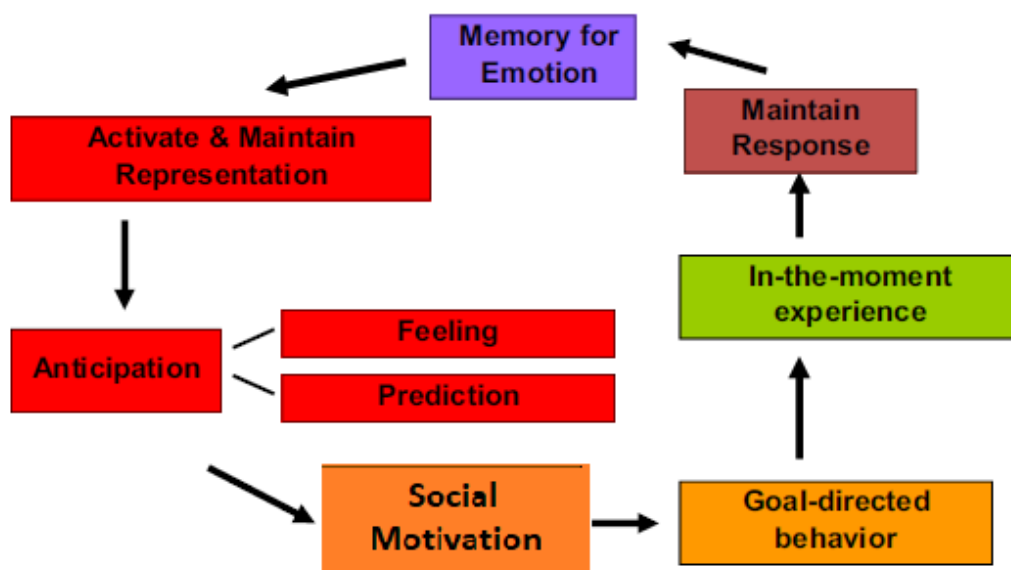
Dans la schizophrénie, plusieurs études contrôlées (56) (57) (58) ont retrouvé une corrélation spécifique entre apathie et déficit d'apprentissage par renforcement à partir des récompenses, mais pas des punitions, bien que toutes les études n'aient pas retrouvé cette corrélation (59). Autrement dit, les sujets apathiques semblent capables d'apprendre ce qu'il ne faut pas faire pour éviter des punitions mais pas ce qu'il faut faire pour obtenir des récompenses. L'apathie serait donc corrélée à une réduction du codage des erreurs de prédictions positives, c'est à dire du calcul des différences entre les récompenses attendues et obtenues, impliquant des troubles de la signalisation neuronale dopaminergique au sein des ganglions de la base.

Toutefois, la préservation du codage des erreurs de prédictions négatives suggère l'implication d'un autre mécanisme, comme le déficit de la représentation de la valeur de la récompense.

➤ **La représentation de la valeur de la récompense**

Selon le modèle de Kring et Barch (2014), la génération, le maintien et la mise à jour de la représentation de la valeur d'une récompense, médiés par le cortex orbitofrontal, sont liés au cours temporel des émotions (51) **(voir la figure 3)**.

Figure 3. Cours temporel des émotions (selon Kring et Barch., 2014) (51)



Chez le sujet sain, la présence d'une récompense active le plaisir consommé (*in-the-moment experience* sur la **figure 3**). Après disparition de la récompense, ce plaisir est maintenu quelques temps, ce qui permet son encodage mnésique servant à l'établissement de la représentation de la valeur de la récompense. Cette

représentation sera ultérieurement récupérée en situation d'anticipation du plaisir pour guider la prise de décision et le comportement dirigé vers un but.

Chez le sujet atteint de schizophrénie, une étude de Kring et al., (2011) a montré à partir d'une mesure psychophysiological de la trace émotionnelle (le startle reflex), que si le plaisir consommé est préservé, on assiste à un déclin rapide de la trace émotionnelle dans le temps (60). Une fois que la récompense n'est plus présentée, le plaisir ressenti par le patient disparaît, il ne peut donc pas être mémorisé et activer une représentation de valeur.

Les troubles de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique retrouvés chez les sujets apathiques (voir la partie 3.1.2.1.) participeraient à ce déficit de représentation de valeur. Concernant la mémoire de travail, Heerey et al., (2007) ont en effet montré qu'il existe une corrélation entre le moment d'apparition de la récompense, la mémoire de travail et la capacité à générer une réponse comportementale (61). Plus la récompense est perçue de manière espacée et tardive dans le temps et plus la capacité à générer un comportement diminue. Lorsque l'information relative à la récompense disparaît, la mémoire de travail, déficitaire, ne permet plus de traiter l'information et de fournir une réponse comportementale, qui disparaît aussi. La mémoire de travail semble donc jouer un rôle dans la capacité à maintenir la valeur émotionnelle d'une récompense dans le temps. Concernant la mémoire épisodique, Shacter et al., (2007) ont montré que les troubles de la mémoire épisodique entravent la capacité à se rappeler les expériences plaisantes passées (62).

En situation expérimentale, Gold et al., (2008) ont montré que les patients choisissent donc préférentiellement les récompenses immédiates et cela même si les récompenses à long terme sont plus importantes (63). Ces résultats suggèrent que

les sujets atteints de schizophrénie auraient un déficit de la représentation de la valence émotionnelle d'une récompense dans le temps, avec pour conséquence une anticipation moindre de la récompense et donc une réduction du comportement à initier pour l'obtenir.

Pour compléter ces résultats, de récentes études contrôlées (64) (65) (66) ont retrouvé une corrélation spécifique entre la sévérité de l'apathie (mesurée avec l'échelle SANS) et le déficit d'apprentissage basé sur la représentation de la valeur de la récompense au cours de tâches d'apprentissage par inversion. Ces tâches consistent en un changement répété des contingences des stimuli (un stimulus précédemment source de récompense devient source de punition), ce qui permet d'évaluer les capacités de mise à jour des représentations de valeurs. Notons que ces capacités de mise à jour sollicitent la flexibilité mentale qui est une fonction exécutive altérée chez les sujets apathiques (voir la partie 3.1.2.1.).

3.1.1.2. Prise de décision basée sur l'effort

Lorsqu'un individu envisage de s'engager dans une activité qui peut être gratifiante, il en évalue les bénéfices potentiels et les coûts associés, ce que l'on appelle l'analyse bénéfices/coûts (51).

Comme nous l'avons précédemment développé, les bénéfices font référence à l'évaluation de la valeur d'une récompense donnée, à sa comparaison avec d'autres récompenses, ainsi que la probabilité qu'une récompense donnée soit obtenue si l'activité est achevée avec succès.

Les coûts font référence au calcul de la quantité d'effort nécessaire pour obtenir une récompense donnée, calcul qui est médié par les régions riches en dopamine du cortex cingulaire antérieur dans ses connexions avec le striatum ventral (67) (68).

Le comportement dirigé vers un but peut donc être réduit en cas de déficit d'évaluation de la valeur d'une récompense donnée et/ou en cas de surestimation de l'effort nécessaire à son obtention.

Récemment, bien que les résultats ne soient que partiellement convergents, plusieurs études ont montré que comparativement aux sujets sains, les sujets atteints de schizophrénie ont tendance à éviter les actions qui demandent un effort important (à la fois physique et cognitif) en vue de récompenses importantes, et que cet évitement de l'effort est corrélé à la symptomatologie négative, en particulier à la dimension de l'apathie (69).

➤ **L'effort physique**

L'effort physique a été majoritairement évalué. Classiquement, les participants doivent appuyer à plusieurs reprises sur un bouton afin d'obtenir diverses récompenses monétaires. Les participants sont amenés à faire une série de choix entre un faible effort (quelques pressions de bouton) associé à une faible récompense monétaire ou un effort plus important (jusqu'à une centaine de pression de bouton) associé à une récompense monétaire plus importante. Dans quatre des six études contrôlées publiées (70) (71) (72) (73) (74) (75), les observations suivantes ont été faites chez les sujets atteints de schizophrénie : à mesure que les valeurs et probabilités de survenue des récompenses augmentaient, la quantité d'effort alloué pour leur obtention diminuait. Dans deux de ces études (72) (74), ces moindres dépenses

d'efforts physiques étaient significativement corrélées à la sévérité de l'apathie et à de moindres performances neurocognitives.

➤ **L'effort cognitif**

Peu de données sont disponibles, les résultats sont plus contrastés et les travaux portant spécifiquement sur l'apathie sont rares (69). On peut citer l'étude de Wolf et al., (2014) qui a utilisé une tâche dite à "ratio progressif" où les participants choisissaient le moment, qualifié de "point de rupture" de l'effort, où ils cessaient de faire un effort cognitif (à type de jugement numérique rapide) pour obtenir des récompenses monétaires supplémentaires (76). Comparativement aux témoins, les sujets atteints de schizophrénie présentaient des points de rupture de l'effort significativement plus bas, qui étaient corrélés à la sévérité de l'apathie (mesurée avec l'échelle CAINS, *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*) (77).

D'autres recherches sont nécessaires afin d'examiner davantage l'effort cognitif et le comportement vis-à-vis de récompenses non monétaires et personnalisées.

3.1.1.3. Motivation sociale

La motivation sociale fait référence à deux systèmes (78) :

- **Le système d'activation comportementale** (*Behavioral Activation System, BAS*). Le BAS repose sur le système de récompense sensible aux stimuli appétitifs et à l'arrêt de la punition et implique les circuits dopaminergiques cortico-striataux, en particulier le cortex préfrontal et le striatum ventral.

- **Le système d'inhibition/évitement comportemental** (*Behavioral Inhibition System, BIS*). Le BIS est sensible aux stimuli aversifs et activé par l'anxiété et la nouveauté et implique les circuits dopaminergiques cortico-limbiques, en particulier le cortex préfrontal, l'amygdale et l'insula.

Peu d'études se sont intéressées à la motivation sociale dans la schizophrénie, et la majorité ont considéré ces deux systèmes de façon indépendante. Les résultats des études comparatives sont divergents, certains retrouvent une baisse anormale de l'activation comportementale et une préservation de l'inhibition comportementale (79), d'autres retrouvent une augmentation anormale de l'inhibition comportementale et une préservation de l'activation comportementale (80) (81).

Seule l'étude de Reddy et al., (2014) a considéré l'interdépendance de ces deux systèmes comportementaux, et ce auprès de 151 sujets atteints de schizophrénie (82). Parmi les sujets présentant une apathie sévère (mesurée avec l'échelle CAINS), deux profils comportementaux ont été identifiés :

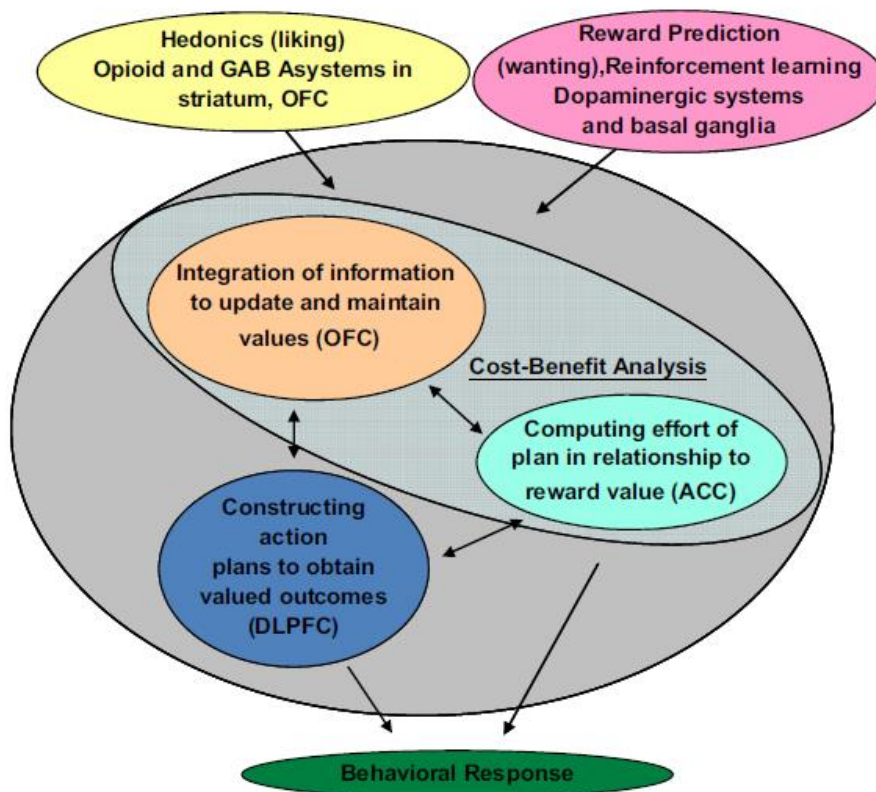
- L'un caractérisé par une diminution de l'intérêt pour les interactions sociales et les relations intimes par manque de motivation sans anxiété sociale et/ou peur du rejet (faible activation comportementale/faible inhibition comportementale). Ce profil correspond à la définition actuelle de l'asocialité.
- L'autre caractérisé par un évitement des interactions sociales et des relations intimes par anxiété sociale et/ou peur du rejet sans perte de motivation (forte inhibition comportementale/ activation comportementale modérée).

Ces résultats suggèrent qu'au moins deux types distincts de motivations sociales sont corrélées à l'apathie dans la schizophrénie, le manque de motivation par faible

activation comportementale et l'anxiété/peur du rejet par forte inhibition comportementale.

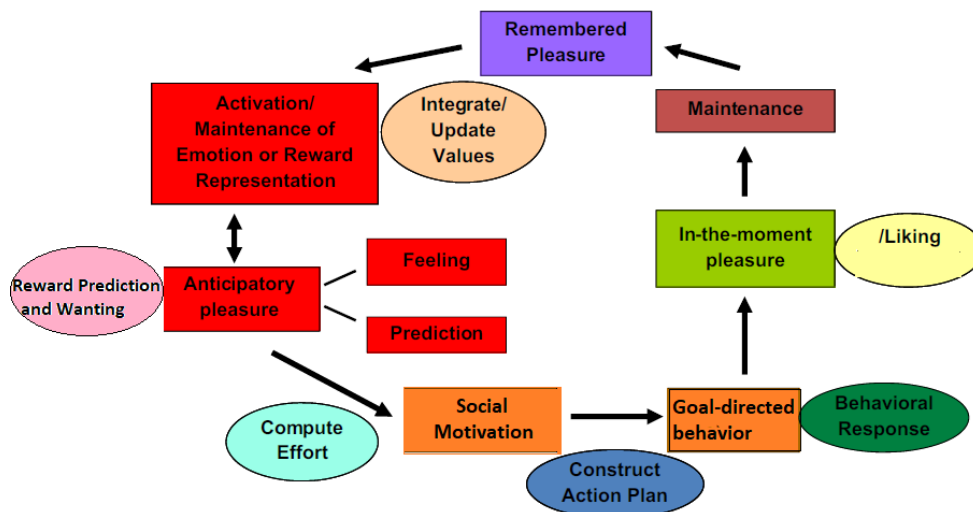
La construction de plans d'actions dirigées vers un but faisant appel à différents processus neurocognitifs, nous détaillons ce mécanisme motivationnel dans la partie 3.1.2.1.

Figure 4a. De la récompense à la réponse comportementale (selon Kring et Barch., 2014) (51)



Légende : ACC, Anterior Cingulate Cortex; DLPFC, Dorsolateral Prefrontal Cortex; OFC, OrbitoFrontal Cortex

Figure 4b. De la récompense à la réponse comportementale (selon Kring et Barch., 2014) (51)



En résumé, dans le cadre de la schizophrénie, les troubles motivationnels corrélés à l'apathie sont :

- ✓ Un déficit d'anticipation du plaisir lié à des troubles de l'apprentissage par renforcement expliqués par une réduction du codage des erreurs de prédiction positives et par un déficit dans la génération, le maintien et la mise à jour des représentations de valeurs des récompenses. Ces déficits impliquent les circuits dopaminergiques connectant le cortex orbitofrontal aux ganglions de la base (notamment le striatum).
- ✓ L'évitement des activités qui demandent un effort important, lié à un trouble du calcul (surestimation) de la quantité d'effort nécessaire à l'obtention d'une récompense donnée, calcul impliquant les circuits dopaminergiques connectant le cortex cingulaire antérieur au striatum ventral.
- ✓ Des troubles de la motivation sociale par manque de motivation (faible activation comportementale) et/ou par anxiété/peur du rejet (forte inhibition comportementale), impliquant les circuits dopaminergiques connectant le cortex

préfrontal au striatum ventral dans le premier cas, au système limbique dans le second.

En théorie, selon le modèle de Levy et Dubois (2006) (7) :

- ✓ Ces troubles motivationnels sont en lien avec l'apathie émotionnelle.
- ✓ L'anhédonie est en lien avec le déficit d'anticipation du plaisir, l'avolition avec le déficit d'anticipation du plaisir et de prise de décision basée sur l'effort, et l'asocialité avec les troubles de la motivation sociale.

En pratique, l'apathie a très majoritairement été évaluée dans sa globalité, sans porter une attention spécifique aux différent(e)s dimensions et symptômes qui la constituent.

3.1.2. Mécanismes cognitifs

A propos de l'évaluation des cognitions dans la schizophrénie

Malgré un certain consensus autour de l'utilisation de la batterie cognitive MCCB (*Matrices Consensus Cognitive Battery*) pour évaluer les cognitions dans la schizophrénie (83), cette batterie mesure divers processus cognitifs distincts tout en reposant sur un score composite, ce qui risque de masquer le rôle de certains processus cognitifs bien précis. Ainsi, le projet CNTRICS (*Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) s'oriente vers l'utilisation de tests plus fins et spécifiques issus des neurosciences cognitives, permettant d'examiner plus précisément les différents processus cognitifs (84). Ces tests sont en cours d'étude, leurs qualités psychométriques ne sont pas encore suffisamment documentées et standardisées.

3.1.2.1. Neurocognitions

Dans le cadre de la schizophrénie, les études se sont majoritairement intéressées au fonctionnement neurocognitif global des sujets apathiques.

➤ Etudes transversales

Une faible corrélation a été retrouvée entre un déficit neurocognitif global au score composite de la MCCB et l'apathie mesurée avec les échelles SANS et BNSS (*Brief Negative Symptom Scale*) (85) (86) (87). Cependant, cette corrélation était également retrouvée pour la diminution de l'expressivité et n'était donc pas spécifique à l'apathie. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été retrouvée avec l'échelle CAINS (77).

En somme, les résultats des études sont divergents et il n'existe pas de preuves d'une corrélation spécifique entre apathie et déficit du fonctionnement neurocognitif global chez les sujets atteints de schizophrénie. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques notamment de taille d'échantillon et d'instruments de mesure, mais également par le manque d'attention ciblée sur les processus neurocognitifs liés aux comportements dirigés vers un but et à la prise de décision en vie quotidienne, processus qui semblent impliqués dans l'apathie. En effet, selon le modèle de Levy et Dubois (2006) (7), l'apathie est corrélée négativement à certains processus neurocognitifs précis, en particulier mnésiques et exécutifs, impliqués dans la traduction des informations liées à la récompense en plans d'actions dirigées vers un but afin d'obtenir cette récompense. Ces processus sont notamment médiés par le cortex préfrontal dorsolatéral.

Cinq études transversales ont évalué de façon plus ciblée ces processus neurocognitifs et ont montré que l'apathie était corrélée négativement à la mémoire de travail, à la mémoire épisodique et aux fonctions exécutives (en particulier à la flexibilité mentale et à la quantité d'options d'actions générées) (88) (89) (90) (91) (92).

➤ Etude longitudinale

A ce jour, une seule étude longitudinale s'est intéressée à l'association entre apathie et neurocognitions. Il s'agit d'une étude multicentrique Française menée par Raffard et al., (2016) auprès de 166 sujets atteints de schizophrénie suivis sur une durée d'un an (93). Il s'agit également de la seule étude ayant considéré la multidimensionnalité de l'apathie (à l'aide de l'échelle LARS). L'apathie était, dans ses formes cognitive et émotionnelle, corrélée négativement à la mémoire de travail, tandis que l'apathie comportementale était corrélée négativement à la mémoire épisodique verbale et aux fonctions exécutives, en particulier à la flexibilité mentale. A un an et sur 81 sujets restants, la sévérité globale de l'apathie était corrélée négativement à la mémoire de travail.

En résumé, dans le cadre de la schizophrénie, l'apathie est corrélée à des déficits de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives. Ces déficits sont médiés par le cortex préfrontal dorsolatéral.

En théorie, selon le modèle de Levy et Dubois (2006) (7), ces déficits neurocognitifs sont en lien avec :

- ✓ L'apathie cognitive.

- ✓ L'avolition et l'anhédonie.

En pratique :

- ✓ Il semble exister une influence différentielle de chacun de ces déficits neurocognitifs sur les différentes dimensions de l'apathie, même si les données sont manquantes et restent à préciser.
- ✓ Les études ont évalué la dimension de l'apathie sans porter une attention spécifique à chacun des symptômes qui la constituent.

3.1.2.2. Cognitions sociales

Les cognitions sociales font référence aux activités mentales qui sous-tendent les interactions sociales, notamment la perception, l'interprétation et la génération de réponses comportementales aux pensées, émotions, intentions et comportements des autres (94).

Ces activités mentales impliquent plusieurs processus déficitaires dans la schizophrénie, notamment :

- Le traitement des émotions, en particulier **la reconnaissance faciale des émotions** qui correspond aux capacités perceptuelles et cognitives nécessaires pour identifier, encoder, reconnaître et se souvenir des visages. Ces capacités sont médiées par l'amygdale (95) (96).
- **La théorie de l'esprit**, qui correspond à la capacité à se représenter ses propres états mentaux et à comprendre les intentions d'autrui. Cette capacité est médiée par le cortex préfrontal et le cortex temporal (97) (98).

- **Le self minimal** ou ipséité (qui signifie “soi”), concept phénoménologique qui correspond au sens le plus fondamental de la présence à soi, d’exister en tant que sujet d’expérience ou agent d’action. Le self minimal est médié par le cortex orbitofrontal, le thalamus et le système limbique (99).

Sur le plan théorique, la relation entre l’apathie et les troubles des cognitions sociales est complexe et circulaire (32). En effet, les troubles des cognitions sociales entraînent une diminution des activités sociales, ce qui entrave l’obtention de récompenses issues des interactions sociales et favorise l’apathie. Quant à l’apathie, elle se traduit par un manque de motivation à participer aux activités sociales, ce qui entrave le développement des cognitions sociales.

En pratique, plusieurs études ont examiné les liens entre les troubles des cognitions sociales et la symptomatologie négative globale. Cependant, aucune n’a spécifiquement examiné la dimension de l’apathie. Nous détaillons leurs résultats ci-après.

➤ **Reconnaissance faciale des émotions**

Plusieurs méta-analyses ont montré que les déficits de la reconnaissance faciale des émotions sont corrélés positivement à la sévérité des symptômes négatifs (SANS, PANSS) et des symptômes de désorganisation, et négativement au fonctionnement neurocognitif global (100) (101). Ces déficits de la reconnaissance faciale des émotions portent surtout sur les émotions à valence négative comme la peur.

➤ **Théorie de l'esprit**

Plusieurs méta-analyses ont montré que les déficits de la théorie de l'esprit sont corrélés aux symptômes négatifs (PANSS) (102) (103), même s'il existe des résultats contradictoires dans d'autres méta-analyses (104).

Il est intéressant de noter qu'aucune de ces méta-analyses n'a considéré les neurocognitions, alors que celles-ci semblent corrélées à la théorie de l'esprit. En effet, une récente méta-analyse de Thibaudeau et al., (2020), incluant 91 études avec un total de 5462 sujets atteints de schizophrénie, a retrouvé une corrélation modérée entre chacun des six domaines neurocognitifs de la MCCB et la théorie de l'esprit (105).

➤ **Self minimal**

Plusieurs études qui ont utilisé l'échelle d'Evaluation des Anomalies de l'Expérience de Soi EASE (*Examination of Anomalous Self-Experience*), spécifiquement développée pour décrire les troubles du self minimal, ont montré que ces troubles sont au cœur de la schizophrénie, présents dès la phase précoce de la maladie et spécifiques à cette dernière (106).

Selon le modèle phénoménologique de Sass et Parnas (2003), l'une des composantes des troubles du self minimal en lien avec la symptomatologie négative est la "diminution de la présence à soi", définie comme le déclin du sentiment d'exister qui est éprouvé par quelqu'un en tant que sujet de conscience ou agent d'action (107).

En pratique, il existe encore peu de études empiriques portant spécifiquement sur la corrélation entre les troubles du self minimal et la symptomatologie négative globale.

Ces études sont toutes transversales et leurs résultats sont contrastés, que ce soit chez les sujets à Ultra-Haut-Risque (UHR) de transition psychotique (sujets âgés de 14 à 30 ans avec un risque psychotique imminent au cours des 12 mois suivants) ou chez les sujets atteints de schizophrénie (108) (109) (110) (111).

En résumé, les déficits des cognitions sociales, en particulier de la reconnaissance faciale des émotions, de la théorie de l'esprit et du self minimal, sont reconnus dans le cadre de la schizophrénie. Ces déficits sont médiés par le cortex préfrontal, le système limbique et le thalamus.

En théorie, selon le modèle de Levy et Dubois (2006) (7), ces troubles des cognitions sociales sont en lien avec l'apathie émotionnelle. En effet, il paraît possible que ces troubles puissent engendrer des difficultés à décoder le contexte affectif d'une situation et donc expliquer l'apathie comme réduction des comportements dirigés vers un but, en particulier dans les relations interpersonnelles.

En pratique, les résultats des études divergent quant à l'existence d'une corrélation entre les troubles des cognitions sociales et la symptomatologie négative.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces divergences de résultats :

- ✓ Le manque de contrôle de certains facteurs de confusion, tels que l'hétérogénéité des populations étudiées ou l'utilisation d'échelles de mesure des symptômes négatifs qui incluent des mesures de symptômes neurocognitifs ou de désorganisation (ex : PANSS).
- ✓ L'absence d'étude centrée sur chacune des dimensions symptomatiques négatives de la schizophrénie, l'évaluation de la symptomatologie négative dans sa globalité pouvant contribuer à masquer des corrélations plus spécifiques. En

effet, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à la corrélation entre les troubles des cognitions sociales et l'apathie.

De futures recherches sont nécessaires pour explorer la corrélation entre les troubles des cognitions sociales et l'apathie, en particulier concernant le symptôme de l'asocialité. Un intérêt pourrait également être porté aux liens entre cognitions sociales et motivation sociale.

3.1.3. Mécanismes psychologiques : croyances dysfonctionnelles

Le modèle conceptuel de la thérapie cognitive, développé par Beck et Rector (2005), postule que des croyances dysfonctionnelles -intégrées aux structures cognitives appelées schémas- jouent un rôle dans le développement et le maintien de la symptomatologie négative (112).

En effet, selon ces auteurs et à partir du modèle vulnérabilité-stress, les troubles neurocognitifs (vulnérabilité) couplés aux expériences de vie négatives (stress) pourraient conduire à des croyances dysfonctionnelles quant à la capacité d'une personne à s'engager avec succès dans des tâches orientées vers un but, et par conséquent à l'apathie.

Il s'agit de croyances défaitistes à propos de soi, du futur et des autres (ces dernières étant qualifiées d'asociales). Ces croyances concernent les capacités de performance, des attentes plus faibles pour le plaisir et le succès, et les relations interpersonnelles. Par exemple "je suis quelqu'un d'incompétent", "si j'essaie, je vais juste échouer" ou encore "si je vais vers les autres je serai rejeté" (**voir le tableau 3**).

Tableau 3. Croyances dysfonctionnelles spécifiques à la dimension de l'apathie (selon Beck et al., 2019) (113)

	Soi	Les autres/le monde	Futur	Symptômes
Orientation	Je suis quelqu'un d'inadapté,	La tâche est trop exigeante	J'échouerais	Amotivation & évitement
Tâche	d'incompétent			
Plaisir	Je ne suis pas capable de ressentir du plaisir	Rien dans ce monde n'est plaisant	Je n'apprécierai pas cette activité	Anhédonie
Interpersonnel	Je ne suis pas quelqu'un d'agréable	Les gens ne sont pas amicaux	Si je vais vers les autres je serai rejeté	Asocialité/évitement
Énergie	Je ne suis pas quelqu'un d'énergique	Ce qu'on me demande m'épuise	Je n'aurai pas l'énergie pour le faire	Manque d'énergie

A ces croyances défaitistes vient s'ajouter l'autostigmatisation, définie comme le résultat de l'intériorisation et de l'acceptation des attitudes négatives de la société et/ou de situations vécues de stigmatisation et de discrimination qu'une personne endure (114). L'autostigmatisation est sous-tendue par une internalisation de la stigmatisation et par un déficit de résistance à la stigmatisation. Les pensées reflétant l'autostigmatisation sont par exemple "peu importe ce que je fais, ça ne changera pas le fait que je suis schizophrène" ou encore "il n'y a plus d'espoir pour moi depuis que je suis schizophrène".

Les résultats des études citées ci-après sont retrouvés après contrôle des facteurs de confusion (dépression, symptômes positifs et neurocognitifs).

➤ **Croyances défaitistes à propos de soi et du futur**

Concernant les croyances relatives à des attentes plus faibles pour le plaisir, une corrélation a été retrouvée entre apathie et déficit d'anticipation du plaisir (voir la partie 3.1.1.1.).

La méta-analyse de Campellone et al., (2016), comprenant 10 études transversales menées auprès de 858 sujets atteints de schizophrénie, a retrouvé une corrélation

faible mais significative entre les croyances défaitistes concernant les capacités de performances et l'apathie (115).

Par ailleurs, une corrélation négative a été retrouvée entre les croyances défaitistes et le fonctionnement neurocognitif global (116) (117).

➤ **Croyances asociales**

Peu de données sont disponibles concernant le domaine des relations interpersonnelles. On peut citer l'étude longitudinale multicentrique de Grant et Beck (2010) sur 123 sujets atteints de schizophrénie, qui a montré que les croyances asociales étaient corrélées à la symptomatologie négative globale à l'inclusion, et qu'elles prédisaient la communication interpersonnelle et les comportements prosociaux lors du suivi à un an (sur 13 sujets restants) (118).

➤ **Autostigmatisation**

Une seule recherche a examiné la corrélation entre l'apathie et l'autostigmatisation en considérant ses deux facteurs sous-jacents, la stigmatisation internalisée et le déficit de résistance à la stigmatisation. Il s'agit de l'étude transversale multicentrique de Campellone et al., (2014), menée auprès de 51 sujets atteints de schizophrénie, qui a montré que l'apathie était corrélée au déficit de résistance à la stigmatisation (114). En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée avec la stigmatisation internalisée.

En résumé, dans le cadre de la schizophrénie, l'apathie apparaît corrélée à diverses croyances dysfonctionnelles relatives à soi, au futur et aux autres ainsi qu'à l'autostigmatisation.

En théorie, selon le modèle de Beck et Rector (2005) (112), ces croyances dysfonctionnelles sont :

- ✓ Sous-tendues par des troubles neurocognitifs.
- ✓ En lien avec les différent(e)s dimensions et symptômes de l'apathie.

En pratique :

- ✓ Ces croyances apparaissent corrélées aux troubles neurocognitifs.
- ✓ Les données sont manquantes en ce qui concerne les liens entre ces croyances et les différent(e)s dimensions et symptômes de l'apathie.

Au total, l'apathie apparaît corrélée à divers troubles motivationnels, neurocognitifs, des cognitions sociales et psychologiques. La littérature soulève également la question des corrélations existantes entre ces différents troubles, en particulier vis-à-vis des troubles neurocognitifs. Ces considérations ont des implications thérapeutiques, notamment en faveur des thérapies intégratives (voir le chapitre 5.2.1.5.).

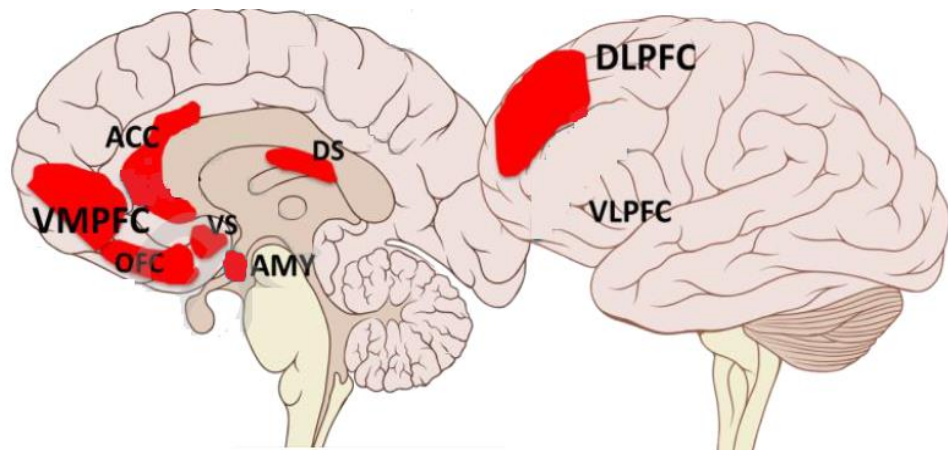
3.2. Imagerie cérébrale de l'apathie dans la schizophrénie (voir la figure 5)

Les corrélats neuroanatomiques et neurofonctionnels de l'apathie dans la schizophrénie ont été examinés par des études basées sur trois catégories d'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) :

- L'imagerie cérébrale anatomique
- L'imagerie cérébrale fonctionnelle statique (au repos)
- L'imagerie cérébrale fonctionnelle dynamique, basée sur l'exécution de tâches.

La majorité de ces études sont transversales, multicentriques, et les résultats ont été retrouvés après contrôle des facteurs de confusion tels que la dépression, les symptômes positifs ou la prise de traitements neuroleptiques. Nous présentons les résultats de ces études ci-après.

Figure 5. Aires cérébrales corrélées à l'apathie (en rouge) dans la schizophrénie (selon Bègue et al., 2020) (32)



Légende : ACC, Anterior Cingulate Cortex; AMY, Amygdala; DS, Dorsal Striatum; DLPFC, DorsoLateral PreFrontal Cortex; OFC, OrbitoFrontal Cortex; VLPFC, VentroLateral PreFrontal Cortex; VMPFC, VentroMedial PreFrontal Cortex; VS, Ventral Striatum.

3.2.1. Imagerie cérébrale anatomique

Les résultats des études ayant exploré les corrélats neuroanatomiques de l'apathie dans la schizophrénie sont résumés dans le **tableau 4**.

L'apathie a été corrélée à une réduction bilatérale du volume de la substance grise et de la substance blanche (119).

➤ **Substance grise**

Au décours d'un premier épisode psychotique d'allure schizophrénique, une apathie persistante à un an de suivi a été corrélée à une réduction de l'épaisseur du cortex orbitofrontal gauche et du cortex cingulaire antérieur gauche (120).

Dans la schizophrénie, l'apathie a été corrélée à une réduction du volume de substance grise dans le striatum ventral droit et dans différentes aires préfrontales, en particulier le cortex cingulaire antérieur et l'opercule frontal inférieur (121) (122) (123).

Cependant, il existe un certain nombre de données contradictoires (124) (125) (126). Ces divergences de résultats peuvent potentiellement s'expliquer par l'utilisation de différents instruments de mesure de l'anatomie cérébrale et de l'apathie.

➤ **Substance blanche**

L'anisotropie fractionnelle est une mesure de l'intégrité des connexions de la substance blanche à l'imagerie par tenseur de diffusion.

Dans la schizophrénie, l'apathie a été corrélée :

- ◇ Positivement à une réduction de l'anisotropie fractionnelle dans les connexions entre le cortex préfrontal orbito-médian et le cortex cingulaire antérieur rostral (127).
- ◇ Négativement à une réduction de l'anisotropie fractionnelle dans les connexions entre l'amygdale et l'insula (128).

Tableau 4. Imagerie cérébrale anatomique de l'apathie dans la schizophrénie (selon Bortolon et al., 2018) (129)

Study	Sample Size	Measure	Brain area associated with Apathy
Amodio et al., 2018	35 SZ 17 CT	SDS	Left amygdala Insula
Caravaggio et al., 2017	20 SZ	SANS	Frontal inferior operculum and dorsal anterior ACC
Caravaggio et al., 2018	41 SZ	PANSS	Right Ventral Striatum
Farrow et al., 2005	16 SZ	SANS	-
Kawada et al., 2009	26 SZ 26 CT	Frontal Systems Behavior Scale	-
Morch-Johnsen et al., 2015	70 SZ	AES	Left OFC and ACC
Núñez et al., 2017	355 SZ 404CT	SANS	White and Gray Matter
Ohtani et al., 2014	27 SZ 26CT	SANS	Left anterior and bilateral posterior OFC and ACC
Roth et al., 2004	38 SZ (18 low and 20 high apathy) 12 CT	SANS	Right and left frontal lobe
Roth et al., 2016	23 SZ	AES	Right Ventral Striatum
Takayanagi et al., 2013	15 SZ 47CT	AES	-

Abbreviations :

SZ : Schizophrenia patients ; CT : Controls ; SDS : Shedule for Deficit Syndrome

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale

AES : Apathy Evaluation Scale

ACC : Anterior Cingulate Cortex

OFC : Orbitofrontal Cortex

3.2.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle

3.2.2.1. Imagerie cérébrale fonctionnelle statique

Chez les sujets atteints de schizophrénie, plusieurs études ont fait état d'une corrélation entre la symptomatologie négative globale et une dysconnectivité fonctionnelle statique préfronto-striatale (130) (131).

Plus spécifiquement, une corrélation a été retrouvée entre l'apathie et une dysconnectivité fonctionnelle statique préfronto-temporale (132) et préfronto-tegmentale ventrale (133).

Une corrélation a également été retrouvée entre l'anhédonie et une dysconnectivité fonctionnelle statique préfronto-striatale ventrale et préfronto-insulaire chez des sujets présentant un trouble schizotypique (134).

3.2.2.2 Imagerie cérébrale fonctionnelle dynamique

Les résultats des études ayant exploré les corrélats neurofonctionnels dynamiques de l'apathie dans la schizophrénie sont résumés dans le **tableau 5**.

Différents paradigmes expérimentaux ont été utilisés, essentiellement évaluant le traitement de récompenses monétaires au cours de tâches basées sur l'anticipation du plaisir, plus rarement au cours de tâches sollicitant la prise de décision basée sur l'effort et les neurocognitions.

➤ **Striatum**

◇ Au cours de tâches basées sur l'anticipation du plaisir

La symptomatologie négative globale a été corrélée à une hypoactivation bilatérale du striatum ventral dans la méta-analyse de Radua et al., (2015) (23 études ; n = 917) (135).

L'apathie a essentiellement été corrélée à une hypoactivation du striatum ventral (136) (137) (138) (139) (140), plus rarement à une hypoactivation du striatum dorsal (137) (139). Cette corrélation n'a pas été retrouvée pour la diminution de l'expressivité, elle apparaît donc spécifique à l'apathie. Concernant les symptômes de l'apathie, quelques études ont suggéré que l'anhédonie serait spécifiquement corrélée à une hypoactivation du striatum ventral (141) (142), tandis que l'avolition serait spécifiquement corrélée à une hypoactivation du striatum dorsal (143).

◇ Au cours de tâches de prise de décision basée sur l'effort

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'apathie et l'activation du striatum (76).

◇ Au cours de tâches basées sur les neurocognitions

Les recherches sont rares et aucune n'a spécifiquement examiné l'apathie. On peut citer l'étude d'Ehrlich et al., (2012) qui a retrouvé une corrélation négative entre l'activation du striatum et la symptomatologie négative globale chez 147 sujets atteints de schizophrénie au cours d'une tâche sollicitant la mémoire de travail (144).

➤ **Cortex préfrontal**

- ◇ Au cours de tâches basées sur l'anticipation du plaisir

L'apathie a été corrélée à une hypoactivation du cortex préfrontal orbito-médian, cingulaire antérieur et dorsolatéral (145) (146) (147) (148) (149).

- ◇ Au cours de tâches basées sur les neurocognitions

Les résultats des études sollicitant la mémoire de travail sont hétérogènes, retrouvant à la fois des hypo et hyperactivations du cortex préfrontal corrélées à la symptomatologie négative globale (144) (150) (151). Cependant, aucune de ces études ne s'est intéressée spécifiquement à la dimension de l'apathie.

L'étude de Liemburg et al., (2015) n'a retrouvé aucune corrélation entre l'apathie et l'activation du cortex préfrontal au cours d'une tâche sollicitant la planification de l'action (tâche de la tour de Londres) pendant une IRM de perfusion par marquage de spin (152).

➤ **Autres aires cérébrales**

L'apathie a également été corrélée à une hypoactivation du thalamus, de l'insula, de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex cingulaire postérieur et du gyrus fusiforme au cours d'une tâche évaluant le traitement de la nouveauté ("oddball task") (153).

Tableau 5. Imagerie cérébrale fonctionnelle dynamique de l'apathie dans la schizophrénie (selon Bortolon et al., 2018) (129)

Study	Sample Size	Measure	Brain area associated with Apathy	Task
Arrondo et al., 2015	22 SZ 21 CT	TEPS et PAS Anhedonia	VS	Reward anticipation
Chung and Barch, 2016	26 SZ 27 CT	SANS	DLPFC	Reinforcement learning
Dowd et al., 2012	25 SZ 20 CT	SANS TEPS PAS	VS vmPFC OFC	Reward anticipation
Dowd et al., 2016	38 SZ 37 CT	BNSS	DLPFC	Reinforcement learning
Kirschner et al., 2017	27 SZ 25 CT	BNSS	VS	Reward anticipation
Liemburg et al., 2015	47 SZ 20 CT	PANSS	Inferior Parietal Lobe Thalamus Precuneus	Tower of London Task
Morris et al., 2015	18 SZ 18 CT	SANS	Right Anterior Caudate	Reversal learning
Mucci et al., 2015	28 SZ 22 CT	SDS TEPS PAS	Dorsal Caudate	Reward anticipation
Park et al., 2015	20 SZ 20 CT	PANSS	ACC	Reinforcement learning
Shaffer et al., 2015	89 SZ 106 CT	SANS	Thalamus Amygdala Insula PCC Fusiform Gyrus	Oddball task
Simon et al., 2010	15 SZ 15 CT	AES	VS	Reward anticipation
Stepien et al., 2018	16 SZ 23 CT	BNSS	VS DS	Reward anticipation
Waltz et al., 2010	17 SZ 17 CT	SANS	VS ACC	Reward anticipation
Walt et al., 2013	29 SZ 21 CT	SANS	vmPFC OFC	Reinforcement learning
Wolf et al., 2014	41 SZ 37 CT	CAINS	-	Computerized Progressive Ratio Task

Abbreviations :

SZ : Schizophrenia patients ; CT : Controls ; TEPS : Temporal Experience of Pleasure Scale ; PAS : Physical Anhedonia Scale ; SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms ; BNSS : Brief Negative Symptom Scale ; PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale ; CAINS : Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms ; SDS : Shedule for the Deficit Syndrome ; AES : Apathy Evaluation Scale ; VS : Ventral Striatum ; DLPFC : Dorsolateral Prefrontal Cortex ; vmPFC : ventromedial Prefrontal Cortex ; OFC : Orbitofrontal Cortex ; DS : Dorsal Striatum ; ACC : Anterior Cingulate Cortex ; PCC : Posterior Cingulate Cortex

Au total, dans le cadre de la schizophrénie, les corrélats neuroanatomiques et neurofonctionnels de l'apathie impliquent principalement des altérations des circuits striato-préfrontaux, à savoir le striatum (ventral et dorsal) et le cortex préfrontal (orbito-médian, cingulaire antérieur et dorsolatéral).

Sur le plan neuroanatomique, l'apathie est corrélée à :

- ✓ Une réduction du volume du striatum ventral, de l'épaisseur du cortex préfrontal orbito-médian et du cortex cingulaire antérieur.
- ✓ Une dysconnectivité entre le cortex préfrontal orbito-médian et le cortex cingulaire antérieur.

Sur le plan neurofonctionnel statique, l'apathie est corrélée à une dysconnectivité préfronto-striatale, mais également préfronto-temporale et préfronto-tegmentale ventrale.

Sur le plan neurofonctionnel dynamique, au cours de tâches sollicitant le système de récompense, l'apathie est corrélée à une hypoactivation du striatum (ventral et dorsal) et du cortex préfrontal (orbito-médian, cingulaire antérieur et dorsolatéral). Les données sont manquantes en ce qui concerne les corrélats de l'apathie au cours de tâches sollicitant les neurocognitions, ce qui constitue un axe de recherche futur.

L'apathie apparaît également corrélée à des altérations d'autres régions cérébrales, notamment du système limbique, du thalamus et de l'insula.

Concernant les corrélats neuroanatomiques et neurofonctionnels des différent(e)s dimensions et symptômes de l'apathie :

- ✓ Aucune étude n'a considéré la multidimensionnalité de l'apathie. Selon le modèle de Levy et Dubois (2006) (7) basé sur l'imagerie cérébrale de sujets apathiques

atteints pathologies neurodégénératives, l'apathie émotionnelle serait corrélée à des altérations du striatum ventral, du cortex préfrontal orbito-médian et cingulaire antérieur, tandis que l'apathie cognitive serait corrélée à des altérations du striatum dorsal et du cortex préfrontal dorsolatéral. Enfin, l'apathie d'auto-activation serait corrélée à des altérations bilatérales des pallidums internes. Ces résultats confortent l'hypothèse selon laquelle l'apathie rencontrée dans la schizophrénie serait de nature émotionnelle et cognitive.

- ✓ De rares études ont suggéré que l'anhédonie serait spécifiquement corrélée à une hypoactivation du striatum ventral (141) (142) tandis que l'abolition serait spécifiquement corrélée à une hypoactivation du striatum dorsal (143).

En s'appuyant sur une approche transnosographique, un enjeu des recherches futures sera donc d'étudier plus spécifiquement les corrélats neuroanatomiques et neurofonctionnels des différent(e)s dimensions et symptômes de l'apathie dans la schizophrénie, et ce afin d'élaborer des thérapeutiques plus individualisées.

3.3. Neurobiologie des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie

La symptomatologie négative de la schizophrénie a été associée à divers systèmes de neurotransmission, notamment dopaminergique, glutamatergique/GABAergique, sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique, cannabinoïdérique et ocytocinergique (154).

L'apathie n'a été spécifiquement étudiée qu'en ce qui concerne la neurotransmission dopaminergique (154). Par conséquent, nous présenterons également l'ensemble des résultats concernant la symptomatologie négative globale.

➤ **Système dopaminergique**

Dans la schizophrénie, le rôle de la dopamine dans la physiopathologie de la symptomatologie négative globale et de l'apathie est connu depuis l'observation de l'aggravation de ces dernières par les neuroleptiques qui ont une action antagoniste des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (essentiellement D2). Il existe quatre voies dopaminergiques (155) :

- La voie mésolimbique (de l'aire tegmentale ventrale vers l'hippocampe, l'amygdale et le striatum ventral).
- La voie mésocorticale (de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, temporal et pariétal).
- La voie nigro-striée (de la substance noire vers le striatum) ; une hypodopaminergie nigro-striée est à l'origine de troubles moteurs extrapyramidaux.
- La voie tubéro-infundibulaire (de l'hypothalamus à l'hypophyse) ; une hypodopaminergie tubéro-infundibulaire est à l'origine de troubles endocriniens.

Selon l'hypothèse dopaminergique classique revue par Weinberger (1987) (155), une hyperdopaminergie mésolimbique explique la symptomatologie positive, tandis qu'une hypodopaminergie mésocorticale explique la symptomatologie négative. Il semble plutôt que la neurotransmission dopaminergique mésocorticolimbique dans son ensemble participe à la symptomatologie négative. En effet, de façon générale, les résultats des études par tomographie par émission de positons (TEP) et par

émission monophotonique (TEMP) sont en faveur d'une hypodopaminergie striato-préfrontale (154).

◇ Symptomatologie négative globale

Des études par TEP ont montré qu'une disponibilité réduite des récepteurs dopaminergiques préfrontaux D1 et D4 était corrélée à la sévérité de la symptomatologie négative globale de la schizophrénie (156) (157) (158).

Au niveau des récepteurs dopaminergiques striataux D2/D3, des études par TEMP ont montré que la symptomatologie négative globale de la schizophrénie était améliorée par et corrélée négativement à l'hyperdopaminergie induite par les amphétamines (159), tandis qu'elle était aggravée par et corrélée positivement à l'hypodopaminergie induite par l'alpha-métyl-paratyrosine (AMPT) (160).

L'acide homovanillique (HVA) est un métabolite de la dopamine. Plusieurs études ont retrouvé une corrélation entre la symptomatologie négative et une diminution de la concentration plasmatique, urinaire, et cérébro-spinale d'HVA (161) (162) (163) (164), même si toutes les études ne retrouvent pas ce résultat (165).

◇ Apathie

Les travaux portant spécifiquement sur l'apathie sont rares. Il existe quelques études ayant exploré le rôle de la neurotransmission dopaminergique striatale (récepteurs D2/D3) sur l'apathie rencontrée dans la schizophrénie ; les résultats sont contradictoires. En effet, certaines études ont montré que le blocage dopaminergique D2/D3 induit par les neuroleptiques classiques et atypiques (halopéridol, olanzapine,

rispéridone) était corrélé à la sévérité de l'apathie (166) (167), tandis que d'autres études n'ont pas retrouvé cette corrélation (168) (169). Ces divergences de résultats peuvent être dues à l'utilisation de différents instruments de mesure de la neurotransmission dopaminergique (TEP ou TEMP) et de l'apathie (SANS ou PANSS), ainsi qu'à la non prise en compte de la multidimensionnalité de cette dernière.

➤ **Systèmes glutamatergique/GABAergique**

L'hypothèse glutamatergique de la symptomatologie négative de la schizophrénie est basée sur l'observation chez des sujets sains de l'induction de symptômes négatifs par l'administration d'antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) tels que la phencyclidine et la kétamine (170).

Selon cette hypothèse, l'hypofonction des récepteurs NMDA diminue l'excitation glutamatergique des interneurons GABAergiques, ce qui entraîne une hyperglutamatergie corticale et une hypodopaminergie mésocorticale provoquant la symptomatologie négative (171).

Les données de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) ont montré qu'une perturbation du dialogue glutamatergique (excitateur) / GABAergique (inhibiteur) striato-préfrontal était corrélée à la sévérité des symptômes négatifs, positifs et cognitifs (154).

Pour fonctionner, le récepteur NMDA doit se lier à la glycine en plus du glutamate. Quelques études ont retrouvé une corrélation entre la symptomatologie négative globale et une diminution de la concentration plasmatique de la glycine et de ses métabolites (sérine, homocystéine) (172) (173).

➤ **Système sérotoninergique**

L'hypothèse sérotoninergique (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) de la symptomatologie négative de la schizophrénie suggère un déséquilibre cortico-sous-cortical avec une hyposérotoninergie corticale et une hypersérotoninergie sous-corticale (174).

La symptomatologie négative globale de la schizophrénie a pu être corrélée à une plus faible concentration cérébrospinale d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), un métabolite sérotoninergique (175).

Trois études par TEP (176) (177) (178) ont mesuré la disponibilité des récepteurs 5-HT1A chez des sujets atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains. Seule l'étude de Yasuno et al., (2004) a retrouvé une corrélation négative entre la sévérité de la symptomatologie négative globale et une réduction de la disponibilité des récepteurs 5-HT1A dans l'amygdale (178).

L'observation d'un effet pro-apathique induit par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), en particulier en cas de traitement prolongé, suggère l'implication de la neurotransmission de la sérotonine dans la physiopathologie de l'apathie (179). Plus précisément, les ISRS entraînent une hypodopaminergie au sein des ganglions de la base (180).

➤ **Système noradrénergique**

L'hypothèse noradrénergique de la symptomatologie négative provient du rôle de la dopamine dans la synthèse de la noradrénaline, celle-ci est en effet produite à partir de la dopamine sous l'action de la dopamine-bêta-hydroxylase (DBH). La noradrénaline centrale est essentiellement présente dans les connexions entre le locus coeruleus et le cortex préfrontal. Selon la revue de littérature de Yamamoto et al., (2004), les données des études neurophysiologiques, neuropharmacologiques et biochimiques sont en faveur d'une corrélation entre la symptomatologie négative et une hyponoradrénergie centrale (181).

➤ **Système cholinergique**

Une réduction des récepteurs muscariniques et nicotiques de l'acétylcholine a été observée dans la schizophrénie (182) (183).

La nicotine, qui augmente la libération de dopamine, pourrait améliorer la symptomatologie négative en corrigeant l'hypodopaminergie mésocorticale (184).

Plusieurs études ont montré que la sévérité de la symptomatologie négative globale de la schizophrénie était corrélée à une plus faible disponibilité des récepteurs $\beta 2$ nicotiques de l'acétylcholine, à la fois sur les lymphoblastes B, au sein du cortex préfrontal, du cortex pariétal et du thalamus (185) (186) (187). Ce résultat est conforme au constat que la symptomatologie négative est moins sévère chez les patients les plus fumeurs (188).

➤ **Système cannabinoïdérique endogène**

Les données de la TEP ont montré que les sujets atteints de schizophrénie présentent une disponibilité striato-préfrontale accrue du récepteur CB1, disponibilité qui se trouve corrélée négativement à la sévérité de la symptomatologie négative globale (189). Par conséquent, en dépit des effets psychotomimétiques du cannabis, il est supposé que les mécanismes cannabinoïdériques endogènes jouent un rôle contre-adaptatif et protecteur vis-à-vis de la symptomatologie négative (190).

➤ **Système ocytocinergique**

La sévérité de la symptomatologie négative globale de la schizophrénie a été corrélée à une réduction de la concentration plasmatique et cérébrospinale d'ocytocine (191) (192). Selon Millan et al., (2014), l'ocytocine, qui favorise le comportement social par son action dans le striatum ventral, le cortex préfrontal et l'amygdale, pourrait contribuer à l'asocialité rencontrée dans la schizophrénie (154).

Au total, la neurobiologie de la symptomatologie négative de la schizophrénie implique les circuits striato-préfrontaux. L'hypodopaminergie est centrale et apparaît modulée par d'autres neurotransmetteurs avec notamment une perturbation du dialogue glutamate/GABA, une hyposérotoninergie corticale/hypersérotoninergie sous-corticale, ainsi qu'une hypoactivité noradrénergique, cholinergique, cannabinoïdérique et ocytocinergique.

L'exploration de la neurotransmission reste techniquement difficile et à ce stade, les données sont manquantes et contradictoires concernant la dimension de l'apathie.

Ces contradictions peuvent s'expliquer par le manque d'études considérant spécifiquement l'apathie et ses différentes dimensions (cognitive, émotionnelle, d'auto-activation) et symptômes (avolition, anhédonie, asocialité). En effet, comme le suggère Millan et al., (2014) à partir de l'observation de travaux chez le rat, différents substrats neurobiologiques pourraient sous-tendre les différents symptômes de l'apathie, plus spécifiquement l'avolition et l'anhédonie impliqueraient la neurotransmission dopaminergique tandis que l'asocialité impliquerait la neurotransmission ocytocinergique (154). Des recherches futures sont nécessaires pour comprendre la manière dont ces différents substrats sont liés en termes de causes, d'interactions et d'apparitions, et s'il existe un mécanisme unificateur commun.

3.4. Discussion de la littérature sur la physiopathologie de l'apathie dans la schizophrénie

La nature exacte des corrélats mécanistiques, neuroanatomiques, neurofonctionnels et neurobiologiques de l'apathie dans la schizophrénie reste inconnue, en particulier les inférences causales qui sont limitées par le caractère transversal de la majorité des études publiées. Celles-ci sont essentiellement menées sur de faibles échantillons atteints de formes chroniques de schizophrénie et utilisent diverses échelles d'évaluation non spécifiques ne considérant pas séparément les différent(e)s dimensions et symptômes de l'apathie.

L'enjeu des recherches futures sera de mieux comprendre les liens entre chacun des corrélats physiopathologiques de l'apathie et ses différentes dimensions (cognitive, émotionnelle, d'auto-activation) et symptômes (avolition, anhédonie, asocialité).

Dans cette perspective, ces recherches devront être longitudinales, inclure de plus grands échantillons dès la phase précoce de la maladie et utiliser des instruments de mesures plus spécifiques considérant la multidimensionnalité de l'apathie. Elles pourront ainsi servir à l'élaboration de thérapeutiques plus ciblées et spécifiques.

4. Echelles d'évaluation de l'apathie dans la schizophrénie

Il existe différents outils psychométriques afin d'évaluer la symptomatologie négative de la schizophrénie.

Dans leurs revues de littérature :

- Mach et Dollfus (2016) ont recensé 18 échelles d'évaluation de la symptomatologie négative de la schizophrénie, dont 12 spécifiques à celle-ci (193).
- Weiser et Garibaldi (2015) ont recensé 14 échelles d'évaluation de l'apathie, majoritairement validées dans les pathologies neurodégénératives (194).

Nous retiendrons les échelles les plus pertinentes au regard de la dimension de l'apathie dans la schizophrénie telle que définie par la conférence de consensus du NIMH-MATRICES (2006) (voir la partie 2.2.2.). Il s'agit essentiellement d'échelles d'hétéro-évaluation, c'est-à-dire basées sur l'observation et l'entretien avec le patient.

4.1. Echelles d'hétéro-évaluation

4.1.1. Echelles non spécifiques à l'apathie

La majorité des échelles ne sont pas spécifiques à l'apathie et s'intéressent à symptomatologie négative dans son ensemble, telles que :

- La Scale for the the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (20)
- La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (46)
- La Brief Negative Symptom Scale (BNSS) (87)
- La Clinical Assessment Interview For Negative Symptoms (CAINS) (77)

Elles sont toutes validées dans la schizophrénie et basées sur des entretiens semi-structurés (SANS, PANSS, BNSS) ou structurés (CAINS) ; seule la CAINS n'est pas validée en français (195).

➤ SANS et PANSS

Ce sont les échelles les plus anciennes, les plus connues et les plus utilisées. Les échelles SANS et PANSS comprennent respectivement 25 et 30 items, dont respectivement 7 et 4 items consacrés à la dimension de l'apathie (**voir le tableau 6 et les annexes 1 et 2**). Leurs durées de passations sont respectivement de 30 et 45 minutes environ.

Bien qu'elles soient psychométriquement fiables et recommandées dans les essais cliniques évaluant les traitements des symptômes négatifs (196), la conférence de consensus du NIMH-MATRICES (2006) (4) précise qu'aucune de ces deux échelles ne permet une mesure satisfaisante de la symptomatologie négative, en raison de leur ancienneté. En effet, elles comprennent des items qui ne correspondent plus aux

conceptions récentes de la symptomatologie négative. Par exemple, sont considérés comme symptômes négatifs l'inattention, les difficultés d'abstraction ou la pensée stéréotypée, symptômes actuellement considérés comme neurocognitifs et de désorganisation. Par ailleurs, elles évaluent mal la dimension de l'apathie pour deux raisons :

- ◇ Elles basent leurs cotations sur le comportement objectivable du patient plutôt que sur sa motivation à s'engager dans des activités, ce qui peut biaiser l'interprétation des résultats des études, les scores de ces échelles pouvant être influencés par divers facteurs indépendants à la motivation.
- ◇ La SANS ne différencie pas l'anhédonie de l'asocialité et ne fait aucune distinction entre l'anhédonie consommatoire et anticipatoire. Quant à la PANSS, elle ne consacre aucun item à l'évaluation de l'anhédonie.

➤ **BNSS et CAINS**

Pour pallier aux limites des échelles SANS et PANSS et faire suite aux recommandations de la conférence de consensus du NIMH-MATRICES (2006) (4) différenciant la symptomatologie négative en deux dimensions (apathie et diminution de l'expressivité), les échelles BNSS et CAINS ont été développées.

Les échelles BNSS et CAINS comprennent 13 items, dont respectivement 7 et 9 items consacrés à la dimension de l'apathie (**voir le tableau 6 et les annexes 3 et 4**). Leur durée de passation est d'environ 15 minutes.

Les principaux atouts de ces nouvelles échelles sont :

- ◇ La prise en compte de l'expérience interne du patient en plus du comportement objectivable, c'est à dire son degré de motivation, son envie de nouer des contacts (socialité) et d'initier des actions (volition). Les comportements dirigés vers un but sont évalués à travers l'effort fourni par le patient à s'engager dans une activité.
- ◇ La distinction entre les aspects catégoriels (activités professionnelles/scolaires, de loisirs, sociales et physiques) et temporels (vécu versus attendu) du plaisir, basée sur la distinction entre l'anhédonie consommatoire et anticipatoire.

Les échelles BNSS et CAINS possèdent de bonnes qualités psychométriques avec une fidélité inter-cotateur et inter-cotation, une validité convergente et divergente, une sensibilité au changement ainsi que des corrélations fonctionnelles (77) (197). Les comparaisons psychométriques des échelles BNSS et CAINS ont retrouvé une corrélation modérée à élevée entre les items évaluant l'avolition et l'asocialité, tandis qu'une faible convergence a été retrouvée entre les items évaluant l'anhédonie (198). Malgré leurs qualités psychométriques, la description de l'apathie reste limitée au sein de ces échelles qui ne prennent pas en considération ses trois dimensions, cognitive, émotionnelle et d'auto-activation.

Tableau 6. Echelles d'évaluation non spécifiques à l'apathie (193) (194)

SANS

Items

Avolition (3items)

Sous-échelle Apathie/Avolition : “toilette et hygiène”, “manque d’assiduité au travail ou à l’école” et “anergie physique”

Anhédonie/Asocialité (4 items)

Sous-échelle Anhédonie/Asocialité :

Anhédonie (2 items) → “intérêts et activités sexuels” et “intérêts et activités de loisirs”

Asocialité (2 items) → “capacité à vivre des relations étroites ou intimes” et “relations avec les amis et collègues”

Limites

Absence de distinction entre anhédonie et asocialité. Absence de distinction entre anhédonie consommatoire et anticipatoire

Absence de considération de la multidimensionnalité de l'apathie

Cotation uniquement basée sur le comportement objectivable

Absence de diagnostic différentiel de l'apathie secondaire

PANSS

Items

Avolition (2 items)

Sous-échelle négative : N2 “retrait affectif” avec manque d’intérêt, d’implication et d’engagement affectif aux événements de la vie

Sous-échelle de psychopathologie générale : G13 “trouble de la volition” avec perturbation dans la mise en œuvre, la poursuite et le contrôle de ses propres pensées, comportements, mouvements, paroles

Asocialité (2 items)

Sous-échelle négative

N3 “mauvais contact” avec manque d’empathie, d’ouverture à la conversation, d’intimité, d’intérêt ou d’implication vis-à-vis de l’examineur qui se manifeste par une mise à distance avec autrui et une communication verbale et non verbale diminuée

N4 “repli social passif/apathique” avec diminution de l’intérêt et de l’initiative dans les interactions sociales due à la passivité, l’apathie, l’anergie ou l’absence de volonté

Limites

Absence d’évaluation de l’anhédonie

Absence de considération de la multidimensionnalité de l’apathie

Cotation uniquement basée sur le comportement objectivable

Absence de diagnostic différentiel de l’apathie secondaire

BNSS

Items

Avolition (2 items)

“Avolition comportement” et “avolition expérience interne”

Chaque item distingue l’avolition pour le travail/l’école, les loisirs, les soins personnels et le temps général passé en activité

Anhédonie (3 items)

“Intensité du plaisir” et “fréquence du plaisir” de la semaine précédente, “intensité d’un futur plaisir attendu”

Chaque item distingue le plaisir lié aux activités professionnelles/scolaires, sociales, physiques et de loisirs

Asocialité (2 items)

“Asocialité comportement” et “asocialité expérience interne”

Limites

Absence de considération de la multidimensionnalité de l’apathie

Absence de diagnostic différentiel de l’apathie secondaire

CAINS

Items (Sous-échelle “motivation-plaisir”)

Avolition (2 items)

“Loisir : motivation” et “activité professionnelle/scolaire : motivation”

Chaque item distingue le comportement objectivable de l'expérience interne

Anhédonie (5 items)

Fréquence du plaisir

“social : plaisir attendu”, “social : plaisir de la semaine précédente”

“loisir : plaisir attendu”, “loisir : plaisir de la semaine précédente”

“activité professionnelle/scolaire : plaisir attendu”

Asocialité (2 items)

“Social : relations amicales” et “social : relations familiales”

Chaque item distingue le comportement objectivable de l'expérience interne

Limites

Absence d'évaluation de l'intensité du plaisir

Absence de considération de la multidimensionnalité de l'apathie

Absence de diagnostic différentiel de l'apathie secondaire

Légende :

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

BNSS : Brief Negative Symptom Scale

CAINS : Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

4.1.2. Echelles spécifiques à l'apathie

Deux échelles proposent une évaluation spécifique et multidimensionnelle de l'apathie dans la schizophrénie :

- L'Apathy Evaluation Scale (AES) (38)
- La Lille Apathy Rating Scale (47)

Les échelles AES et LARS ont été initialement développées pour les patients atteints de maladies neurodégénératives avant d'être plus récemment validées dans la schizophrénie avec de bonnes propriétés psychométriques (validité concurrente, fidélité inter-cotateurs et inter-cotation) (199) (31). De ce fait, elles restent encore aujourd'hui davantage utilisées en neurologie qu'en psychiatrie.

L'AES est l'échelle de référence considérant la multidimensionnalité de l'apathie dans la schizophrénie (**voir l'annexe 5**). Elle comprend trois versions (clinicien, patient et entourage), avec pour chacune 18 items cotés de 1 (pas du tout caractéristique) à 4 (tout à fait caractéristique) relatifs aux quatre dernières semaines. Sa durée de passation varie de 5-10 minutes (versions patient et entourage) à 15-30 minutes (version clinicien). Ses limites principales sont son absence de validation en français et son caractère semi-structuré qui entraîne un manque de standardisation au niveau de la passation et de la cotation.

La LARS a été développée sur les bases de l'AES. Sa durée de passation est d'environ 15 minutes. Elle est validée en français et comprend 33 items (relatifs aux quatre dernières semaines) divisés en 4 facteurs comprenant 9 domaines (dont 7 domaines retrouvés dans la schizophrénie) (**voir l'annexe 6**).

L'apathie cognitive est évaluée au sein des facteurs :

- 1 “nouveaueté et vie sociale” → domaines “intérêts pour la nouveauté” et “vie sociale”.
- 4 “capacité de jugement” → domaines “centres d’intérêt” et “capacités d’autocritique”.

L’apathie émotionnelle est évaluée au sein du facteur 3 “implication émotionnelle” → domaine “intensité des émotions”.

L’apathie comportementale est évaluée au sein du facteur 2 “implication comportementale” → domaines “prise d’initiative” et “efforts volontaires”.

Comparativement à l’AES, son caractère structuré et sa cotation binaire la rendent plus objective. Sa limite principale est son absence de distinction entre le vécu émotionnel et l’émoussement des affects dans le domaine “intensité des émotions”, alors que dans la schizophrénie le vécu émotionnel est intact malgré un émoussement affectif (60).

4.2. Echelles d’auto-évaluation de l’apathie

Pendant longtemps, l’idée que les sujets atteints de schizophrénie présentaient peu de capacités d’introspection et un faible insight explique probablement le manque d’échelles d’auto-évaluation de l’apathie. Pourtant, de récentes études ont montré que les sujets atteints de schizophrénie percevaient leur apathie de façon relativement comparable aux observateurs externes, même s’ils ont tendance à la sous-évaluer (200) (201). De plus, l’auto-évaluation a l’avantage d’être économique en termes de temps et de coût et améliore l’engagement du patient dans sa prise en charge (202).

Actuellement, il existe deux échelles d'auto-évaluations de la symptomatologie négative validées dans la schizophrénie :

- La Motivation and Pleasure Scale-Self Report (MAP-SR), spécifique à l'apathie (201)
- La Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS), non spécifique à l'apathie (203).

L'échelle MAP-SR, développée à partir de la sous-échelle "motivation-plaisir" de la CAINS, est un auto-questionnaire qui comprend 15 items répartis en 4 domaines (**voir l'annexe 7**) :

- Le domaine "motivation et effort à s'engager dans des activités" évalue l'avolition (6 items).
- Les domaines "plaisir social" et "plaisir récréatif ou professionnel" évaluent l'anhédonie avec ses deux composantes (consommatoire et anticipatoire) (6 items).
- Le domaine "sentiments et motivations concernant les relations proches et attentionnées" évalue l'asocialité (3 items).

L'échelle MAP-SR a montré une bonne cohérence interne, ainsi qu'une bonne validité convergente et divergente (201). Ses limites sont son absence de validation en français et sa complexité d'utilisation car elle sollicite la mémoire épisodique qui est altérée dans la schizophrénie (voir la partie 3.1.1.1.).

L'échelle SNS comprend 20 items, dont 12 consacrés à la dimension de l'apathie (4 items par symptôme) (**voir l'annexe 8**). Chaque item, se basant sur la semaine écoulée, est une affirmation simple correspondant à des verbatim de patients rapportant avec leurs mots leur apathie en étant complètement d'accord (score de 2),

un peu d'accord (score de 1) ou pas du tout d'accord (score de 0). La SNS a l'avantage d'être simple d'utilisation, rapide (5 minutes de passation), validée en français, et de présenter de bonnes propriétés psychométriques (cohérence interne, validité convergente et divergente, sensibilité et spécificité) (203) (204) (205).

4.3. Discussion

La plupart des échelles d'évaluation de l'apathie dans la schizophrénie reposent sur l'hétéro-évaluation et nécessitent donc un entraînement et une maîtrise de l'entretien psychiatrique standardisé. Les échelles SANS et PANSS, plus anciennes, évaluent mal la dimension de l'apathie en ne différenciant pas l'anhédonie de l'asocialité, en n'établissant aucune distinction entre l'anhédonie consommatoire et anticipatoire, et en ne prenant pas en considération la dimension subjective de l'apathie. Les échelles BNSS et CAINS, plus récentes, ne présentent pas ces inconvénients et ont une durée de passation plus courte, ce qui les rend plus simple d'usage pour les soignants comme pour les patients (notamment en cas de symptômes positifs ou de troubles cognitifs). Néanmoins, elles ne permettent pas une évaluation spécifique et multidimensionnelle de l'apathie pour laquelle l'utilisation des échelles AES et LARS est préconisée. En France, les échelles CAINS et AES sont inutilisables car non traduites en langue française. Les échelles BNSS et LARS sont donc recommandées. Concernant l'auto-évaluation, bien qu'économique (en coûts et en temps) et améliorant la participation du patient dans sa prise en charge, les échelles sont manquantes et à ce jour, seule l'échelle SNS est disponible en français.

Limites : Malgré la multiplication des échelles d'évaluation au cours des quinze dernières années, l'évaluation de l'apathie demeure complexe et problématique. En

effet, les échelles actuelles sont descriptives et ne permettent donc pas d'en connaître les causes et ainsi de distinguer l'apathie primaire de l'apathie secondaire (voir la partie 2.2.2.). De plus, la majorité des échelles ont uniquement été validées chez des sujets atteints de formes chroniques de schizophrénie, elles pourraient donc ne pas être suffisamment sensibles dans d'autres populations cliniques et en population générale (32).

Recommandations : De futures recherches sont nécessaires afin de développer davantage d'échelles d'auto-évaluation, spécifiques vis-à-vis des différentes dimensions (cognitive, émotionnelle, d'auto-activation) et symptômes (avolition, anhédonie, asocialité) de l'apathie dans la schizophrénie. Certaines existent déjà, par exemple pour l'anhédonie telles que la PAS (*Physical Anhedonia Scale*) (206) et la TEPS (*Temporal Experience Pleasure Scale*) (207). Les nouvelles échelles devront comprendre des items considérant les causes de l'apathie afin d'en distinguer les formes primaires et secondaires. Il conviendra également de valider ces échelles dès la phase précoce de la maladie (sujets à haut risque de psychose ou lors d'un premier épisode psychotique) et, dans une perspective transnosographique, au sein d'autres populations cliniques (ex : dépression, trouble bipolaire). Enfin, de manière plus générale, notons qu'il existe d'autres moyens d'investigation de l'apathie en dehors des échelles d'évaluation, tels que les protocoles expérimentaux évaluant l'anhédonie via différents stimuli (physiques, sensoriels, émotionnels) (208).

5. Traitements des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie

Rares sont les études ayant spécifiquement examiné l'efficacité des traitements sur la dimension de l'apathie. Par conséquent, nous présenterons d'abord les résultats concernant la symptomatologie négative globale, puis, lorsqu'ils sont disponibles, ceux concernant l'apathie. Les principaux résultats seront ensuite résumés dans des tableaux où les données statistiques seront présentées en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie.

Dans le but de faciliter la distinction entre symptômes négatifs primaires et secondaires, nous utiliserons la définition des symptômes négatifs prédominants, c'est à dire des symptômes négatifs modérés à sévères, dont l'intensité est supérieure aux symptômes positifs, dépressifs et/ou extrapyramidaux (39). La définition des symptômes négatifs persistants n'a pas pu être appliquée en raison de sa trop faible utilisation dans les essais cliniques.

Il est à noter que la grande majorité des études ont été menées chez des patients atteints de formes chroniques de schizophrénie et ont utilisé les échelles d'évaluation SANS et PANSS. En cas d'étude d'autres populations et d'utilisation d'autres échelles, nous le préciserons.

5.1. Traitements biologiques

5.1.1. Traitements pharmacologiques

5.1.1.1 Neuroleptiques (voir les tableaux 7a et 7b)

Le mécanisme d'action commun à l'ensemble des neuroleptiques est l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques D2 (209).

➤ **Neuroleptiques de première génération (classiques)** (209)

Les essais cliniques des années 1980 ont retrouvé une efficacité des neuroleptiques de première génération (halopéridol, chlorpromazine et fluphénazine) sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (210). Cependant, comme le souligne la revue de littérature de Murphy et al., (2006), il s'agissait essentiellement d'essais menés sur des sujets non stabilisés avec une symptomatologie positive toujours active, ne permettant pas de distinguer l'efficacité sur les symptômes négatifs secondaires (à des symptômes positifs) de l'efficacité sur les symptômes négatifs primaires (211). Par ailleurs, les neuroleptiques classiques entraînent un blocage non sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 à l'origine de syndromes dépressifs et extra-pyramidaux, qui sont également sources de symptômes négatifs secondaires. Ainsi, l'efficacité des neuroleptiques classiques sur les symptômes négatifs primaires n'est pas démontrée, même si elle pourrait exister à faibles doses par le biais d'un antagonisme des récepteurs dopaminergiques présynaptiques D1 (effet pro-dopaminergique) (209).

➤ **Neuroleptiques de seconde génération (atypiques)** (209)

Les neuroleptiques atypiques exercent un antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques D2, mais également sur d'autres récepteurs dopaminergiques,

sérotoninergiques (effet anti 5-HT_{2A}), adrénergiques et cholinergiques. Ces mécanismes d'action suggèrent une efficacité sur les symptômes dépressifs et cognitifs. Plus spécifiquement, les neuroleptiques atypiques présentent classiquement un antagonisme 5-HT_{2A} supérieur à l'antagonisme D₂, ce qui favorise la transmission dopaminergique en particulier dans la voie nigro-striée et réduit ainsi la survenue de syndromes extrapyramidaux.

La méta-analyse de Fusar-Poli et al., (2015) (168 essais ; n = 12318) a comparé l'effet de différents traitements possibles des symptômes négatifs par rapport au placebo (212). Les neuroleptiques atypiques ont montré une efficacité significative (38 essais ; DMS = 0.58 ; p < 0.001), tandis que les neuroleptiques classiques n'ont montré aucune efficacité significative (10 essais ; DMS = 0.53 ; p = 0.069).

La méta-analyse de Leucht et al., (2009) (108 essais ; n=16488) a comparé l'efficacité sur les symptômes négatifs de neuf neuroleptiques atypiques par rapport aux neuroleptiques classiques (213). Quatre neuroleptiques atypiques ont montré une supériorité significative, avec des tailles d'effets faibles à modérées : la clozapine (g = 0.27 ; p < 0.0001), l'amisulpride (g = 0.27 ; p = 0.0001), l'olanzapine (g = 0.32 ; p < 0.0001) et la rispéridone (g = 0.13 ; p < 0.0001). Les cinq autres neuroleptiques atypiques (aripiprazole, quétiapine, sertindole, ziprasidone et zotépine) n'étaient pas plus efficaces que les neuroleptiques classiques. Tous les neuroleptiques atypiques entraînaient moins de syndromes extrapyramidaux que l'halopéridol (même à faibles doses). En revanche, seules la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone entraînaient moins de syndromes extrapyramidaux que les neuroleptiques classiques de faible puissance (puissance équivalente ou inférieure à la chlorpromazine) s'ils étaient utilisés à faibles doses. L'hétérogénéité de ces résultats suggère que l'amélioration des symptômes négatifs n'est pas le propre des neuroleptiques atypiques, qui ne

doivent donc pas être appréhendés comme une classe homogène mais plutôt de façon individualisée en fonction de leurs propriétés pharmacologiques, de leur tolérance (notamment neurologique) et en comparaison à des neuroleptiques classiques utilisés aux plus faibles dosages possibles, afin de distinguer l'amélioration des symptômes négatifs primaires versus secondaires.

◇ Clozapine (Leponex ®) (209)

La clozapine présente le profil pharmacologique le plus complexe. Elle a une affinité plus importante pour les récepteurs dopaminergiques D1 que pour les récepteurs dopaminergiques D2. Les récepteurs D1 sont essentiellement présents au sein du cortex préfrontal, qui est impliqué dans la physiopathologie des symptômes négatifs et de l'apathie.

Dans les premiers essais cliniques des années 1980, la clozapine fut considérée comme efficace sur les symptômes négatifs (214). Cependant, ces essais étaient menés à court terme sur des patients avec des symptômes positifs, et la clozapine était comparée à des neuroleptiques classiques utilisés à haute doses, inducteurs de syndromes extrapyramidaux. Comparativement aux autres neuroleptiques, la clozapine présente une meilleure efficacité anti-productive et entraîne moins de syndromes extrapyramidaux, elle apparaît donc efficace sur les symptômes négatifs secondaires (215). En revanche, elle ne semble pas efficace sur les symptômes négatifs primaires. En effet, trois essais cliniques (216) (217) (218) ont comparé l'efficacité la clozapine à celle de l'halopéridol (à faible dose) chez des patients stabilisés présentant une schizophrénie déficitaire suivis sur une période allant de dix semaines à un an. Après contrôle des symptômes positifs et extrapyramidaux, aucun

de ces essais n'a retrouvé de différence significative d'efficacité entre la clozapine et l'halopéridol sur les symptômes négatifs primaires.

◇ Amisulpride (Solian ®) (209)

L'amisulpride est un benzamide. Il est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2/D3 et a très peu d'affinité pour les autres récepteurs dopaminergiques ou d'autres neurorécepteurs (adrénergiques, sérotoninergiques, histaminergiques, cholinergiques). Il présente une sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques impliqués dans la symptomatologie psychotique par rapport aux récepteurs dopaminergiques nigro-striés impliqués dans les syndromes extrapyramidaux. A faibles doses (50 à 300 mg/jour), l'amisulpride :

- Bloque préférentiellement les récepteurs dopaminergiques présynaptiques préfrontaux, ce qui favorise la transmission dopaminergique dans cette zone et pourrait ainsi améliorer les symptômes négatifs.
- Antagonise les récepteurs sérotoninergiques 5-HT7, ce qui entraîne un effet antidépresseur.

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, l'amisulpride utilisé à faibles doses :

- Était supérieur au placebo (DMS = 0.47 ; p = 0.0001) après contrôle des symptômes positifs et extrapyramidaux lors d'un suivi allant de 6 à 26 semaines dans la méta-analyse de Krause et al., (2018) (4 essais ; n = 590) (219). Cependant, ces résultats sont à relativiser au regard du financement de la majorité des études par le fabricant de l'amisulpride et de l'amélioration

concomitante des symptômes dépressifs (DMS = 0.35 ; $p = 0.04$). Ainsi, il semble que l'efficacité de l'amisulpride soit au moins partiellement liée à une amélioration des symptômes négatifs secondaires via son efficacité sur l'humeur dépressive.

- N'était pas supérieur à de faibles doses de neuroleptiques classiques (halopéridol et fluphénazine) dans deux essais menés sur une période d'un an chez au moins 25 patients par bras de traitement (220) (221).
- N'était pas supérieur à l'olanzapine (à 5 et à 20mg/jour) lors d'un suivi de 6 mois chez 140 patients (222).

◇ Autres neuroleptiques atypiques (209)

L'olanzapine (Zyprexa®) présente une forte affinité pour un vaste ensemble de récepteurs, dont les récepteurs dopaminergiques D2, D3, D4, sérotoninergiques 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3 et 5-HT6. Elle augmente la concentration extracellulaire de dopamine, spécifiquement au niveau du cortex préfrontal, ce qui pourrait améliorer les symptômes négatifs.

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, l'olanzapine utilisée à faible dose (5mg/jour) :

- Était supérieure au placebo ($p = 0.046$) lors d'un suivi de 6 mois chez 103 patients, supériorité également retrouvée dans le traitement des symptômes dépressifs ($p = 0.027$) (222).
- Était supérieure à l'halopéridol (DMS = 0.75 ; $p = 0.03$) lors d'un suivi de 3 mois chez 35 patients, après contrôle des symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux (223).

- N'était pas supérieure à l'asénapine (neuroleptique atypique) lors d'un suivi de 6 mois chez 885 patients (224).

La cariprazine (Reagila®) est une molécule récente. Elle agit comme antagoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2/D3, avec une affinité environ dix fois supérieure pour les récepteurs D3 que pour les récepteurs D2, ce qui pourrait expliquer son efficacité sur les symptômes négatifs telle que retrouvée chez l'animal (225). Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, la cariprazine a montré une faible supériorité à la rispéridone (DMS = 0.29 ; p = 0.002) lors d'un suivi de 6 mois chez 456 patients dans l'essai clinique de Nemeth et al., (2017) (226). Cependant, malgré un excellent contrôle des sources de symptômes négatifs secondaires, cet essai manquait de contrôle placebo et était financé par le fabricant de la cariprazine.

L'aripiprazole (Abilify®) est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2. La méta-analyse de Galling et al., (2017) (22 essais ; n = 1342) a comparé l'efficacité de la thérapie adjuvante par neuroleptique par rapport à la monothérapie neuroleptique dans le traitement des symptômes négatifs (227). La thérapie adjuvante par aripiprazole est la seule à avoir montré une efficacité supérieure à la monothérapie (8 essais ; n = 532 ; DMS = 0.41 ; p = 0.036). Cependant, l'utilisation adjuvante de l'aripiprazole laisse supposer que ses effets agonistes dopaminergiques aient avant tout permis d'améliorer les symptômes négatifs secondaires à la monothérapie neuroleptique.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des neuroleptiques sur la dimension de l'apathie.

Tableau 7a. Méta-analyses des essais cliniques contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des neuroleptiques en matière d'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs (primaires ou secondaires)

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Fusar Poli et al., (212)	NLP1G	Placebo	10		0.53a	0.069	90
	NLP2G	Placebo	38		0.58a	<0.001	85
Leucht et al., (213)	Amisulpride	NLP1G	10	929	0.27b	0.0001	+
	Aripiprazole		5	2049	0.09b	0.079	
	Clozapine		17	1603	0.27b	<0.0001	
	Olanzapine		24	4187	0.32b	<0.0001	
	Quétiapine		10	1926	0.00b	0.928	
	Rispéridone		30	3455	0.13b	<0.0001	
	Sertindole		4	1198	0.11b	0.068	
	Ziprazidone		3	691	0.09b	0.384	
	Zotépine		4	450	0.23b	0.05	
Galling et al., (227)	Aripiprazole	Monothérapie	8	532	0.41a	0.036	+

Symptômes négatifs prédominants

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Krause et al., (219)	Amisulpride	Placebo	4	590	0.47a	0.0001	46

Légende :

N Nombre d'essais, n nombre de participants

p taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

a = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *g* de Hedges

NLP1 et *2G* Neuroleptiques de 1ère et 2nde génération

En gras les résultats significatifs

Tableau 7b. Essais cliniques contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des neuroleptiques en matière d'amélioration des symptômes négatifs prédominants de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Etude	Traitement	Contrôle	n	DMS	<i>p</i>
Buchanan et al., (217)	Clozapine	Halopéridol	21	0.14	0.75
Speller et al., (221)	Amisulpride	Halopéridol	54	0.33	0.23
Lecrubier et al., (222)	Amisulpride	Olanzapine	140	0.06	0.71
Lindenmayer et al., (223)	Olanzapine	Placebo	104	0.3	0.046
	Olanzapine	Halopéridol	35	0.75	0.03
Buchanan et al., (224)	Olanzapine	Asénapine	885	0.07	0.27
Németh et al., (226)	Cariprazine	Rispéridone	456	0.29	0.002

Légende : **En gras les résultats significatifs**

n nombre de participants, *DMS* Différence Moyenne Standardisée, *p* taux de significativité

En résumé, les neuroleptiques atypiques sont plus efficaces que les neuroleptiques classiques dans le traitement des symptômes négatifs secondaires, de par leur efficacité supérieure sur les symptômes positifs, leur meilleure tolérance neurologique et pour certains d'entre eux un effet antidépresseur.

En revanche, dans le traitement des symptômes négatifs primaires, il n'existe aucune différence significative d'efficacité entre les neuroleptiques atypiques et classiques (à faibles doses), avec un manque de preuve d'efficacité dans les deux cas. Les données sont manquantes en ce qui concerne la comparaison entre les différents neuroleptiques atypiques. Des essais aux échantillons limités suggèrent un effet supérieur au placebo pour l'amisulpride et dans une moindre mesure pour l'olanzapine, utilisés à faibles doses.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des neuroleptiques sur la dimension de l'apathie, ce qui constitue un axe de recherche futur.

Ainsi, face à ces effets modestes, des thérapies adjuvantes sont utilisées et en cours d'évaluation.

5.1.1.2. Psychostimulants (voir le tableau 8)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.3., la neurobiologie des symptômes négatifs et de l'apathie implique une hypodopaminergie striato-préfrontale. Les psychostimulants, qui activent la transmission dopaminergique dans ces circuits cérébraux, pourraient donc être bénéfique malgré un risque concomitant d'aggravation de la symptomatologie positive (229).

Les données sont très limitées étant donné la faible utilisation des psychostimulants en raison d'effets indésirables fréquents (anorexie, dépression, insomnie/somnolence) et/ou potentiellement graves (troubles cardiaques).

Les psychostimulants les plus étudiés sont les amphétamines (lisdexamfetamine examiné dimesylate, D-amphétamine) et les dérivés des amphétamines comme le méthylphénidate (Ritaline®), utilisé dans le trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention ou encore le modafinil (Modiodal ®) et l'armodafinil, utilisés dans la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique.

➤ **Symptomatologie négative globale**

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires) :

- ◇ La revue de littérature de Lindenmayer et al., (2013) n'a pas permis de conclure quant à l'efficacité de l'ensemble des psychostimulants (230), en raison de multiples biais méthodologiques (hétérogénéité des populations étudiées, faibles échantillons, courtes durées des essais, faibles dosages et courtes durées d'administration des traitements). Il est intéressant de noter qu'aucune aggravation de la symptomatologie positive n'était retrouvée chez les patients cliniquement stables et sous réserve d'un traitement neuroleptique efficace.
- ◇ Le modafinil et l'armodafinil n'étaient pas supérieurs au placebo après 11 semaines de traitement dans la méta-analyse de Sabe et al., (2019) (231). Néanmoins, ces traitements ont montré une faible efficacité dans 4 essais cliniques retenant un certain seuil de sévérité de symptômes négatifs (n = 235 ; DMS = 0.27 ; p = 0.04).

- ◇ L'étude ouverte de Lasser et al., (2013) a retrouvé une efficacité significative du lisdexamfetamine examiné dimesylate à 10 semaines de traitement chez 92 patients cliniquement stabilisés sous neuroleptiques (232).

➤ **Apathie**

L'armodafinil (150 mg/jour) a montré une supériorité au placebo dans l'amélioration du score de la sous-échelle anhédonie/asocialité de la SANS (DMS = 0.63 ; $p < 0.05$) lors d'un suivi de 6 semaines chez 60 patients cliniquement stabilisés (233)

Dans la méta-analyse de Sabe et al., (2019), le modafinil n'a pas montré de supériorité au placebo dans le traitement de l'apathie (3 essais ; $n = 67$; DMS = 0.04 ; $p = 0.86$) (231).

Tableau 8. Etudes contrôlées contre placebo, randomisées, évaluant l'efficacité des psychostimulants en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs (méta-analyse)

Etude	Traitement	N	n	DMS	p	I ² (%)
Sabe et al., (231)	modafinil/armodafinil	10	450	0.17	0.07	0
En cas de symptômes négatifs modérés à sévères		4	235	0.27	0.04	0

Apathie (méta-analyse)

Etude	Traitement	N	n	DMS	p	I ² (%)
Sabe et al., (231)	modafinil	3	67	0.04	0.86	0

Apathie (essai clinique)

Etude	Traitement	n	DMS	p
Bobo et al., (233)	armodafinil	60	0.63*	<0.05

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants

DMS Différence Moyenne Standardisée, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

*score Anhédonie/Asocialité de la SANS

En gras les résultats significatifs

En résumé, l'efficacité des psychostimulants n'est pas démontrée dans le traitement des symptômes négatifs et de l'apathie ; leur tolérance (en particulier à long terme) n'est pas connue.

5.1.1.3. Antidépresseurs (voir le tableau 9)

La thérapie adjuvante par antidépresseur est une stratégie fréquente en pratique clinique. En France, en 2005, Acquaviva et al., rapportaient que 51,2% des 922 sujets atteints de schizophrénie inclus dans leur étude prenaient un traitement antidépresseur (234).

L'hypothèse d'action des antidépresseurs sur les symptômes négatifs serait liée à leur action de stimulation psychomotrice résultant de leur activité pro-dopaminergique et/ou anticholinergique et ce, indépendamment de leur activité sur l'humeur dépressive.

Dans la méta-analyse de Fusar-Poli et al., (2015) (168 essais ; n = 12318) qui a évalué l'effet de différents traitements possibles des symptômes négatifs (212), les antidépresseurs ont montré une supériorité significative au placebo (26 essais ; DMS = 0.35 ; p = 0.001).

Quatre méta-analyses (235) (236) (237) (238) ont comparé plus spécifiquement l'efficacité de la thérapie adjuvante par antidépresseurs par rapport au placebo sur les symptômes négatifs de schizophrènes chroniques stabilisés. Nous détaillons leurs résultats ci-après.

Une efficacité a été retrouvée pour les antidépresseurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques, à savoir :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, dit ISRS, en particulier la fluoxétine (Prozac®), la fluvoxamine (Floxyfral®) et le citalopram (Seropram®).
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, dit IRSNA.
- Les antidépresseurs tétracycliques, en particulier la mirtazapine (Norset®).
- Les antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂, en particulier la trazodone et la ritansérine.

La thérapie adjuvante par antidépresseurs était bien tolérée et n'était pas associée à davantage d'effets indésirables que la monothérapie par neuroleptique en dehors de la sécheresse buccale, de la constipation et des vertiges.

➤ **Symptomatologie négative globale**

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires), comparativement au placebo, une faible supériorité a été retrouvée pour :

- ◇ Les antidépresseurs sérotoninergiques (DMS = 0.48 ; $p < 0.05$), en particulier la fluoxétine, la trazodone et la ritansérine lors d'un suivi allant de 4 à 12 semaines dans la méta-analyse de Singh et al., (2010) (23 essais ; $n = 819$) (238).
- ◇ Les ISRS et les antidépresseurs tétracycliques (DMS = 0.30 ; $p < 0.0001$), en particulier la fluvoxamine, le citalopram et la mirtazapine lors d'un suivi d'une durée moyenne de 8 semaines dans la méta-analyse d'Helfer et al., (2016) (48 essais, $n = 1905$) (236). Cette supériorité était également retrouvée dans le traitement des symptômes dépressifs.

- ◇ Les ISRS et les IRSNA (DMS = 0.25 ; p = 0.010) lors d'un suivi d'une durée moyenne de 10 semaines dans la méta-analyse de Galling et al., (2018) (32 essais, n = 1348) (235). Aucune supériorité n'était retrouvée dans le traitement des symptômes positifs et dépressifs. A défaut, les symptômes négatifs n'étaient pas considérés comme résultat principal.

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, les antidépresseurs ont montré une supériorité au placebo (DMS = 0.58 ; p = 0.002) dans une analyse en sous-groupes de la méta-analyse d'Helfer et al., (2016) (10 essais, n = 406) (236).

➤ **Apathie**

Dans la méta-analyse de Galling et al., (2018) (8 essais ; n = 284), les ISRS et les IRSNA étaient supérieurs au placebo dans l'amélioration des scores des sous-échelles avolition/apathie (DMS = 0.54 ; p = 0.000) et anhédonie/asocialité (DMS = 0.50 ; p = 0.013) de la SANS (235). Cette amélioration concernait également la diminution de l'expressivité et n'était donc pas spécifique à l'apathie.

Dans la méta-analyse de Rummel et al., (2005), deux essais cliniques ont examiné l'efficacité des antidépresseurs sur la dimension de l'apathie (237). La fluoxétine était supérieure au placebo dans l'amélioration du score de la sous-échelle avolition/apathie de la SANS après 12 semaines de traitement chez 30 patients (239). De façon concomitante, on notait une amélioration des symptômes dépressifs. En revanche, la miansérine et la trazodone n'étaient pas supérieures au placebo après 5 semaines de traitement chez 51 patients (240).

Tableau 9. Méta-analyses des essais cliniques contrôlés contre placebo, randomisés, évaluant l'efficacité des antidépresseurs en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs (primaires ou secondaires)

Etude	Traitement	N	n	DMS	p	I ² (%)
Fusar-Poli et al., (212)	Antidépresseurs	26		0.35	0.001	56.3
Galling et al., (235)	ISRS/IRSNa	32	1348	0.25	0.010	62.2
Helfer et al., (236)	ISRS/Tétracycliques	48	1905	0.30	<0.0001	
Singh et al., (238)	Antidépresseurs	23	819	0.48	<0.05	+
	Fluoxétine	4	136	0.42	<0.05	+
	Ritansérine	2	73	0.83	<0.05	+
	Trazodone	2	72	0.70	<0.05	+

Symptômes négatifs prédominants

Etude	Traitement	N	n	DMS	p	I ² (%)
Helfer et al., (236)	ISRS/Tétracycliques	10	406	0.58	0.002	67.6

Apathie

Etude	Traitement	N	n	DMS	p	I ² (%)
Galling et al., (235)	ISRS/IRSNa	8	284	0.50*	0.010	57.1
				0.54**	0.000	27.9

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants

DMS Différence Moyenne Standardisée, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

ISRS Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine, *IRSNa* Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

*score Anhédonie/Asocialité de la SANS, **score Avolition/Apathie de la SANS

En gras les résultats significatifs

En résumé, la thérapie adjuvante par antidépresseurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques présente une efficacité modeste dans le traitement des symptômes négatifs. Les résultats sont de faible puissance, à relativiser au regard de la petite taille des échantillons et de la difficulté à distinguer les symptômes négatifs primaires des symptômes négatifs secondaires à la dépression. Concernant l'apathie, les données sont manquantes et ne permettent pas de conclure.

5.1.1.4. Agents glutamatergiques (voir le tableau 10)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.3., l'hypofonction des récepteurs NMDA entraîne une hypodopaminergie mésocorticale et striato-préfrontale qui provoque la symptomatologie négative. Les récepteurs NMDA sont activés par le glutamate, la glycine et par l'agoniste pharmacologique N-Méthyl-D-Aspartate (241).

Ainsi, plusieurs agents (agonistes et antagonistes) glutamatergiques modulant l'activité des récepteurs NMDA ont été étudiés dans le traitement des symptômes négatifs.

Les agonistes sont :

- Les agonistes du site glycine des récepteurs NMDA → Glycine, D-cyclosérine, D-sérine.
- Les inhibiteurs du transport de la glycine → sarcosine, bitopertin.
- Les agonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate → Pomaglumedad Methionil, N-Acétyl-Cystéine (également anti-inflammatoire et antioxydant).
- Les agents hormonaux : prégénolone, déhydroépiandrostérone (DHEA).

Les antagonistes sont :

- Les antiépileptiques inhibiteurs de la libération présynaptique de glutamate → lamotrigine (Lamictal ®), topiramate (Epilex®).
- Les antagonistes des récepteurs NMDA → mémantine (Ebixa ®), amantadine(Symmetrel ®).

Dans la méta-analyse de Fusar-Poli et al., (2015) (168 essais ; n = 12318) qui a évalué l'effet de différents traitements possibles des symptômes négatifs (212), les agents glutamatergiques ont montré une supériorité significative au placebo (26 essais ; DMS = 0.29 ; p = 0.003).

➤ **Agonistes**

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires), la thérapie adjuvante par agonistes des récepteurs NMDA était supérieure au placebo (DMS = 0.27 ; p = 0.01) lors d'un suivi allant jusqu'à 28 semaines dans la méta-analyse de Singh et al., (2011) (32 essais ; n = 1413) (242). Néanmoins, cette supériorité n'était obtenue qu'avec des dosages importants responsables de difficultés de tolérance (neurotoxicité) et ne concernait pas les patients traités par clozapine, probablement

du fait d'une activation sélective et concurrente des récepteurs NMDA, à l'origine de leur régulation négative (downregulation). Enfin, si la symptomatologie positive était contrôlée, la dépression et les symptômes extrapyramidaux ne l'étaient pas.

La thérapie adjuvante par agents hormonaux (Pregnenolone et DHEA) n'a pas montré de supériorité au placebo dans le traitement des symptômes négatifs lors d'un suivi allant de 2 à 12 semaines dans la méta-analyse d'Heringa et al., (2015) (8 essais, n = 380) (243).

Dans un essai de phase III sur 24 semaines, comparativement à l'aripiprazole, le Pomaglumetad Methionil n'améliorait pas les symptômes négatifs (244). Devant l'absence d'efficacité clinique de cette molécule, son développement a été arrêté.

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants, la thérapie adjuvante par :

- ◇ N-Acétyl-Cystéine (2g/jour) était supérieure au placebo (DM = 6.61 ; $p < 0.001$) après contrôle des symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux lors d'un suivi de 8 semaines dans un essai clinique mené auprès de 46 patients traités par rispéridone (245).
- ◇ Glycine, D-cyclosérine et D-sérine n'était pas supérieure au placebo lors d'un suivi de 16 semaines dans les deux plus grands essais multicentriques disponibles (246) (247).
- ◇ Bitopertin n'était pas supérieure au placebo lors d'un suivi de 24 semaines dans un essai multicentrique de phase III sur 605 patients (248).

➤ Antagonistes

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires), la thérapie adjuvante par :

- ◇ Topiramate était supérieure au placebo (DMS = 0.47 ; $p = 0.01$) lors d'un suivi allant de 8 à 24 semaines dans la méta-analyse d'Okuyama et al., (2016) (8 essais ; $n = 423$) (249). A défaut, les symptômes négatifs n'étaient pas considérés comme résultat principal.
- ◇ Lamotrigine n'était pas supérieure au placebo lors d'un suivi allant de 10 à 24 semaines dans les méta-analyses de Sommer et al., (2012) (5 essais ; $n = 143$) (250) et Veerman et al., (2014) (4 essais ; $n = 101$) (251).
- ◇ Mémantine et amantadine n'était pas supérieure au placebo lors d'un suivi allant jusqu'à 12 semaines dans la méta-analyse de Kishi et Iwata (2013) (5 essais ; $n = 245$) (252).

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants et après contrôle des symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux, la mémantine, utilisée comme thérapie adjuvante à la clozapine, était supérieure au placebo (DMS = 0.29 ; $p = 0.04$) dans un essai clinique mené auprès 52 patients suivis pendant 12 semaines (253). Cette efficacité pourrait s'expliquer par l'uprégulation des récepteurs NMDA entraînée la combinaison mémantine-clozapine, favorisant la neurotransmission glutamatergique et dopaminergique préfrontale.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des agents glutamatergiques sur la dimension de l'apathie.

Tableau 10. Etudes contrôlées contre placebo, randomisées, évaluant l'efficacité des agents glutamatergiques en matière d'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs primaires ou secondaires (méta-analyses)

Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Fusar-Poli et al., (212)	Agents glutamatergiques	26		0.29a	0.003	66.4
Singh et al., (242)	Agonistes récepteurs NMDA	32	1413	0.27a	0.01	+
Heringa et al., (243)	DHEA	4	160	0.14b	0.360	0
	Pregnenolone	4	220	0.39b	0.240	78
Okuyama et al., (249)	Topiramate	8	423	0.47a	0.01	67
Sommer et al., (250)	Lamotrigine	5	143	0.41a	NS	64
Veerman et al., (251)	Lamotrigine	4	101	0.35a	0.06	0
Kishi et al., (252)	Mémantine/Amantadine	5	245	0.87a	0.05	87

Symptômes négatifs prédominants (essais cliniques)

Etude	Traitement	n	Taille d'effet	p
Farokhnia et al., (245)	NAC	46	6.61c	< 0.001
Buchanan et al., (246)	Glycine	157	0.06a	0.32
	D-cyclosérine	157	0.03a	0.57
Bugarski et al., (248)	Bitopertin	605	0.07a	0.47
Veerman et al., (253)	Mémantine	52	0.29a	0.04

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants

a = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *g* de Hedges, *c* = Différence Moyenne

p taux de significativité, *I*² Hétérogénéité, *NS* Non Significatif

NMDA N-Méthyl-D-Aspartate, *DHEA* DéHydroEpiAndrostérone, *NAC* N-AcétylCystéine

En gras les résultats significatifs

En résumé, la thérapie adjuvante par agents glutamatergiques présente une efficacité limitée dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires). La N-Acétyl-Cystéine et la mémantine ont montré une efficacité dans le traitement des symptômes négatifs primaires, mais les résultats disponibles ne concernent que quelques essais cliniques réalisés à courts termes sur de faibles échantillons. Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné la dimension de l'apathie, ce qui constitue un axe de recherche futur.

5.1.1.5. Agonistes cholinergiques (voir le tableau 11)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.3., l'hypofonction de la transmission de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques participe à la symptomatologie négative. Ainsi, l'activation de ces récepteurs muscariniques et nicotiniques cholinergiques pourrait améliorer la symptomatologie négative de la schizophrénie.

On distingue les agonistes cholinergiques indirects et directs.

Les agonistes cholinergiques indirects sont :

- Les inhibiteurs de la cholinestérase → Donézépil (Aricept®), Rivastigmine (Exelon ®), Galantamine (Réminyl®).

Les agonistes cholinergiques directs sont :

- Les agonistes muscariniques M1/M4 → Xanoméline.
- Les agonistes nicotiniques alpha-7 → DMXB-A (DiMéthoXyBenzylidène-Anabaseine), TC-5619 (bradanicline), encénicline, RG3487, Galantamine (Réminyl®).

La galantamine (Réminyl®) a une action mixte, à la fois inhibiteur de la cholinestérase et modulateur allostérique positif du récepteur nicotinique alpha-7. Cette dernière action favorise la neurotransmission dopaminergique.

Les agonistes cholinergiques ont été essentiellement étudiés pour leurs effets sur les troubles neurocognitifs, que ce soit dans la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les symptômes négatifs n'ont jamais été pris en compte comme résultat principal des essais contrôlés randomisés. Par ailleurs, aucun essai n'a effectué de distinction

entre les symptômes négatifs primaires et secondaires. Nous détaillons leurs résultats ci-après.

➤ **Symptomatologie négative globale**

◇ Agonistes cholinergiques indirects

La thérapie adjuvante par donézépil, rivastigmine et galantamine n'était pas supérieure au placebo dans le traitement des symptômes négatifs lors d'un suivi allant de 8 à 24 semaines dans les méta-analyses de Ribeiz et al., (2010) (8 essais ; n = 377) (254) et Koola et al., (2020) (6 essais ; n = 222) (255).

◇ Agonistes cholinergiques directs

La xanoméline ainsi que plusieurs agonistes des récepteurs nicotiques alpha-7 (DMXB-A, TC-5619, encénicline, RG3487) ont montré une supériorité au placebo dans le traitement des symptômes négatifs, mais uniquement sur de faibles échantillons évalués à courts termes (256) (257) (258) (259) (260). A ce jour, aucune méta-analyse n'est disponible et la xanoméline n'est plus étudiée en raison de sa mauvaise tolérance digestive.

➤ **Apathie**

Une étude de cas a rapporté une réduction significative du score total de l'apathie sur l'échelle AES chez un patient présentant une schizophrénie résistante (sous olanzapine, rispéridone et valproate de sodium) après 12 semaines de traitement

adjuvant par galantamine à dose maximale (24 mg/j) (261). Cependant, aucun essai contrôlé randomisé n'a depuis confirmé cette efficacité.

La thérapie adjuvante par DMXB-A était supérieure au placebo dans l'amélioration du score de la sous-échelle anhédonie/asocialité de la SANS ($F = 3.22$; $ddl = 2.48$; $p < 0.05$) dans un essai clinique mené auprès de 31 patients suivis pendant 4 semaines (256). Cette amélioration concernait également la diminution de l'expressivité (alogie) et n'était donc pas spécifique à l'apathie.

Tableau 11. Etudes contrôlées contre placebo, randomisées, évaluant l'efficacité des agonistes cholinergiques en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs (méta-analyses)						
Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Ribeiz et al., (254)	Agonistes cholinergiques indirects	8	377	0.17a	0.50	+
Koola et al., (255)	Agonistes cholinergiques indirects	6	222	0.11b	0.53	35
Symptômes négatifs (essais cliniques)						
Etude	Traitement	n	Taille d'effet	p	I ² (%)	
Freedman et al., (256)	DMXB-A	31	F = 3.62 ddl = 2.38	0.04		
Keefe	Encenicline	317	0.33c	0.03		

et al., (257)

Lieberman et al., (258)	TC-5619	185	0.26c	0.03
----------------------------	---------	-----	--------------	-------------

Apathie (essai clinique)

Etude	Traitement	n	Taille d'effet	p
Freedman et al., (256)	DMXB-A	31	F = 3.22 ddl = 2.48	<0.05

Légende : *N* Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité, *a* = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *g* de Hedges, *c* = *d* de Cohen, *F* Fisher, *ddl* degré de liberté, *DMXB-A* DiMéthoXyBenzylidène-Anabaseine, *TC-5619* bradanicline, **en gras les résultats significatifs**

En résumé, l'efficacité de la thérapie adjuvante par agonistes cholinergiques n'est pas démontrée dans le traitement des symptômes négatifs qui n'ont jamais été considérés comme résultat principal des essais cliniques, même si les agonistes des récepteurs nicotiniques alpha-7 représentent une thérapie prometteuse. Concernant l'apathie, les données sont manquantes et ne permettent aucune conclusion.

5.1.1.6. Autres traitements pharmacologiques (voir le tableau 12)

➤ Hormones sexuelles

Le rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie de la schizophrénie a été supposé étant donné que la schizophrénie a une incidence d'apparition plus élevée et

un âge moyen d'apparition plus bas chez l'homme que chez la femme, suggérant un rôle protecteur des oestrogènes (262).

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires), la thérapie adjuvante par hormones sexuelles était supérieure au placebo ($g = 0.35$; $p = 0.001$) lors d'un suivi de 12 semaines au maximum dans la méta-analyse d'Heringa et al., (2013) (24 essais ; $n = 1149$) (243). Plus précisément, une efficacité était retrouvée pour les oestrogènes chez les femmes en pré-ménopause et pour le raloxifène, un modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes, chez les femmes en post-ménopause.

Chez l'homme, un essai randomisé contrôlé contre placebo a évalué l'efficacité de 2 mg d'oestradiol per os chez 53 patients suivis pendant 2 semaines, et a retrouvé une efficacité sur toutes les dimensions symptomatiques de la PANSS, y compris celle des symptômes négatifs (263).

Dans le traitement des symptômes négatifs prédominants et après contrôle des symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux, la thérapie adjuvante par raloxifène était supérieure au placebo ($d = 1.3$; $p < 0.001$) après 8 semaines de traitement dans un essai mené auprès de 46 hommes schizophrènes sous rispéridone (264).

On notera que ces études ont été réalisées à courts termes, ne permettant pas de connaître la tolérance à long terme de ces traitements, en particulier des oestrogènes qui entraînent un risque accru de maladies cardiovasculaires, thrombo-emboliques, de cancers du sein, de l'endomètre et, chez l'homme, un risque de féminisation. Dans ce sens, le raloxifène, mieux toléré et qui a une action plus ciblée sur le système nerveux central que sur les organes sexuels, semble plus prometteur.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des hormones sexuelles sur la dimension de l'apathie.

➤ **Ocytocine**

L'ocytocine est un peptide ayant un rôle d'hormone régulant la lactation et les contractions utérines en plus d'être un neurotransmetteur. Comme nous l'avons vu dans la partie 3.3., l'ocytocine favorise le comportement social et une hypoactivité ocytocinergique a pu être corrélée à la sévérité de la symptomatologie négative globale.

La méta-analyse de Williams et al., (2017) (8 essais ; n = 238) n'a pas retrouvé de supériorité de l'ocytocine intranasale comparativement au placebo dans le traitement des symptômes négatifs prédominants et ce, après contrôle des symptômes positifs (265). En revanche, les symptômes dépressifs et extrapyramidaux n'ont pas été évalués.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité de l'ocytocine sur la dimension de l'apathie.

➤ **Antagonistes sérotoninergiques 5-HT3**

Le récepteur 5-HT3 postsynaptique participe à la transmission synaptique excitatrice rapide dans les interneurons néocorticaux, l'amygdale et l'hippocampe, et module la neurotransmission dopaminergique mésolimbique et mésocorticale (266). Ainsi, il a été émis l'hypothèse que les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 pourraient améliorer les symptômes négatifs.

Dans la méta-analyse de Kishi et al., (2014) (5 essais ; n = 261), la thérapie adjuvante par antagonistes 5-HT3 (granisétron/Kytril®, tropisétron/Navoban®, ondansétron/Zophren®) a montré une efficacité supérieure au placebo (DMS = 1.10 ; p = 0.002) dans le traitement des symptômes négatifs lors d'un suivi d'une durée moyenne de 8 semaines (267). Une efficacité a également été retrouvée sur les symptômes extrapyramidaux, ne permettant pas de distinguer l'amélioration des symptômes négatifs primaires versus secondaires. Hormis la constipation, les antagonistes 5-HT3 n'était pas associés à davantage d'effets indésirables que la monothérapie par neuroleptique.

Ces résultats sont de faible puissance au vu du faible nombre d'essais inclus, de leurs courtes durées et de la disponibilité des données uniquement pour deux neuroleptiques (halopéridol et rispéridone).

Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des antagonistes 5-HT3 sur la dimension de l'apathie.

➤ **Anti-inflammatoires et anti-oxydants**

Selon l'hypothèse inflammatoire de la schizophrénie, les cytokines pro-inflammatoires réduiraient la neurotransmission dopaminergique et donc la motivation (268). Par conséquent, les anti-inflammatoires pourraient améliorer les symptômes négatifs et la motivation.

Nous avons déjà développé l'efficacité de la N-Acétyl-Cystéine dans la partie 5.1.1.4.

La thérapie adjuvante par AINS (aspirine, célécoxib) a été étudiée lors d'un suivi allant jusqu'à 16 semaines dans trois méta-analyses chez des schizophrènes chroniques au

cours de décompensations psychotiques et chez des patients présentant un premier épisode psychotique. A défaut, les symptômes négatifs n'étaient pas considérés comme résultat principal. Les résultats étaient contradictoires entre les méta-analyses de Sommer et al., (2012) (5 essais ; n = 264) (269) et Nitta et al., (2013) (8 essais ; n = 774) (270). La première retrouvait une faible supériorité des AINS comparativement au placebo (DMS = 0.26 ; p = 0.03), tandis qu'aucune efficacité n'était retrouvée dans la seconde. Cette contradiction a été éclairée par la méta-analyse de Zheng et al., (2017) (271) qui a réalisé des analyses en sous-groupes de ces populations hétérogènes et a retrouvé une efficacité du célécoxib dans le traitement des symptômes négatifs secondaires aux symptômes positifs survenant au cours d'un premier épisode psychotique (3 essais ; n = 180 ; DMS = 0.32 ; p = 0.02). Ces éléments suggèrent une utilisation ciblée des AINS lorsque des marqueurs inflammatoires sont identifiés aux premiers stades de la schizophrénie. De futures recherches sur des populations spécifiques seront nécessaires pour conclure. Aucun essai clinique n'a spécifiquement examiné l'efficacité des AINS sur la dimension de l'apathie.

La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines utilisé dans diverses pathologies infectieuses et dans l'acné. Elle a également des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Dans la méta-analyse d'Oya et al., (2014) (5 essais, n = 267), la thérapie adjuvante par minocycline (200mg/jour) était supérieure au placebo (DMS = 0.86 ; p = 0.0002) dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires) lors d'un suivi d'une durée moyenne de 6 mois (272). Cependant, les populations étudiées étaient hétérogènes, comprenant à la fois des patients chroniques stabilisés et des patients souffrant de décompensations psychotiques. Les analyses en sous-groupes révélaient une efficacité plus importante

de la minocycline en cas d'adjonction à la rispéridone et en cas de schizophrénie débutante. Concernant l'apathie, un essai randomisé contrôlé contre placebo a retrouvé une amélioration spécifique du score de la sous-échelle avolition/apathie de la SANS ($d = 0.34$; $p = 0.012$) après 10 semaines de thérapie adjuvante par minocycline chez 75 schizophrènes chroniques traités par clozapine (273). Cependant, la minocycline a également amélioré les symptômes dépressifs ($d = 0.42$; $p = 0.040$), ce qui est un facteur de confusion.

Le Ginkgo biloba est un antioxydant. La méta-analyse de Chen et al., (2015) (8 essais ; $n = 1033$) retrouvait une supériorité du Ginkgo biloba comparativement au placebo (DMS = 0.44 ; $p < 0.01$) dans le traitement des symptômes négatifs lors d'un suivi allant de 8 à 16 semaines (274). Cependant, ces résultats concernaient une population exclusivement Chinoise et les symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux n'étaient pas contrôlés.

Tableau 12. Etudes contrôlées contre placebo, randomisées, évaluant l'efficacité des hormones sexuelles, de l'ocytocine, des antagonistes 5-HT3, des anti-inflammatoires et antioxydants en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs primaires ou secondaires (méta-analyses)

Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Heringa et al., (243)	Hormones sexuelles	24	1149	0.35a	0.001	43
	Oestrogènes	6	462	0.39a	0.011	60
	Raloxifène	3	114	0.38a	0.03	0
Kishi et al., (267)	anti-5HT3	5	261	1.10b	0.002	84
Oya et al., (272)	Minocycline	5	267	0.82b	0.0002	66
Chen et al., (274)	Ginkgo Biloba	8	1033	0.44b	<0.01	0

Symptômes négatifs secondaires (méta-analyses)

Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Sommer et al., (269)	AINS	5	264	0.26b	0.03	0
Nitta et al., (270)	AINS	8	774	0.026b	0.72	2.4
Zheng	Celecoxib					

et al., (271)	Schizophrénie	6	513	0.12b	0.35	36
	PEP	3	180	0.32b	0.02	0

Symptômes négatifs prédominants (méta-analyse)

Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Williams et al., (265)	Ocytocine	8	238	0.02b	0.848	+

Symptômes négatifs prédominants (essai clinique)

Etude	Traitement	n	Taille d'effet	p
Khodaie et al., (264)	Raloxifène	46	1.3c	<0.001

Apathie (essai clinique)

Etude	Traitement	n	Taille d'effet	p
Kelly et al.,(273)	Minocycline	75	0.34c*	0.012

Légende : **En gras les résultats significatifs**

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

a = *g* de Hedges, *b* = Différence Moyenne Standardisée, *c* = *d* de Cohen

A/INS Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, *PEP* Premier Episode Psychotique

*Score Avolition/Apathie de la SANS

Au total, aucun traitement pharmacologique n'est actuellement reconnu comme efficace sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

L'élaboration de traitements efficaces est entravée par diverses difficultés méthodologiques présentées par les essais cliniques et les méta-analyses disponibles à ce jour, à savoir la faible taille des échantillons majoritairement composés de patients chroniques, les courtes durées d'évaluation, et le manque de considération de l'hétérogénéité des symptômes négatifs puisque la plupart des études n'ont pas contrôlé les sources de symptômes négatifs secondaires et ont évalué l'efficacité des traitements sur la symptomatologie négative globale, ce qui peut contribuer à masquer certains effets ciblés sur chacune des deux dimensions négatives. De plus, les échelles les plus utilisées (SANS et PANSS) ne sont pas spécifiques à l'apathie et ne considèrent pas séparément ses différentes dimensions (cognitive, émotionnelle, d'auto-activation) et symptômes (avolition, anhédonie, asocialité). A la lumière de ces éléments, les résultats peuvent être considérés comme de faible puissance.

Dans le traitement des symptômes négatifs (primaires ou secondaires), une efficacité modeste a été retrouvée pour les neuroleptiques atypiques, les antidépresseurs sérotoninergiques et/ou noradrénergiques, les agents glutamatergiques, les hormones sexuelles, les antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃, la minocycline et le célécoxib (en cas de schizophrénie débutante), et le Ginkgo biloba. Les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des agonistes cholinergiques nicotiques alpha-7 retrouvent des résultats prometteurs, mais ont toujours considéré les symptômes négatifs comme résultat secondaire. L'ocytocine et les psychostimulants n'ont pas fait preuve d'efficacité.

Dans le traitement des symptômes négatifs primaires, des études aux échantillons limités suggèrent que l'amisulpride, l'olanzapine, les ISRS, les antidépresseurs tétracycliques, la N-Acétyl-Cystéine, la mémantine et le raloxifène pourraient être bénéfiques, mais ne permettent pas de formuler une recommandation de traitement définitive. Ainsi, la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) reconnaît un niveau de preuve A pour l'amisulpride et l'olanzapine (275), tandis que la Patient Outcomes Research Team (PORT) ne reconnaît aucun traitement efficace (276).

De rares études ne permettant aucune conclusion ont examiné de façon spécifique l'efficacité sur l'apathie (sans distinction primaire/secondaire) des psychostimulants, des antidépresseurs, des agonistes cholinergiques et de la minocycline. En revanche, aucune étude n'a examiné de façon spécifique l'efficacité sur l'apathie des neuroleptiques, des agents glutamatergiques, des hormones sexuelles, de l'ocytocine et des antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃.

Afin d'élaborer des thérapeutiques efficaces (et bien tolérées), les recherches futures devront être longitudinales, inclure de plus grands échantillons dès la phase précoce de la maladie, utiliser des échelles spécifiques et multidimensionnelles de l'apathie, concevoir et rapporter séparément les essais cliniques ciblant l'apathie ou la diminution de l'expressivité, et enfin mettre en perspective les résultats retrouvés au sein d'une approche transnosographique.

5.1.2. Traitements non pharmacologiques

Comme nous l'avons vu dans les parties 3.2. et 3.3., les symptômes négatifs et en particulier l'apathie sont liés à une hypoactivité et à une hypodopaminergie striato-préfrontale ainsi qu'à une hypofonction des récepteurs NMDA. La neurostimulation électromagnétique du cortex préfrontal dorsolatéral gauche entraîne une augmentation de l'activité de cette région corticale et des récepteurs NMDA et favorise la libération dopaminergique striatale (277) (278) (279). Elle pourrait donc constituer un traitement efficace des symptômes négatifs et de l'apathie rencontrés dans la schizophrénie.

En psychiatrie, deux techniques de neurostimulations non invasives ont principalement été étudiées, en particulier dans le traitement des dépressions et des hallucinations auditives résistantes : la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). En France, ces techniques sont encore peu utilisées en dehors des protocoles de recherche.

La rTMS consiste en des variations rapides de flux magnétique via une bobine dirigée vers le scalp afin d'induire un courant électrique qui va modifier l'excitabilité corticale. Les basses fréquences inférieures à 5 Hz ont un effet inhibiteur sur le cortex temporo-pariétal gauche, efficaces sur les hallucinations auditives ; les fréquences supérieures à 5 Hz ont un effet excitateur sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, efficaces sur la dépression et les symptômes négatifs (280). L'efficacité de la rTMS dépend de différents paramètres, en particulier la fréquence et l'intensité de la stimulation, la région cérébrale stimulée, ainsi que la fréquence, le nombre et la durée des trains de stimulation. Afin d'obtenir une persistance de l'effet de la rTMS dans le temps (effet rémanent), il est nécessaire de réaliser des séances rapprochées répétées sur plusieurs jours ou semaines, d'où le nom de cette technique.

La tDCS consiste en une stimulation électrique constante de faible intensité (généralement 2 mA) via deux électrodes appliquées directement sur le cuir chevelu afin de moduler l'excitabilité corticale, avec un effet excitateur de l'anode placée sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et un effet inhibiteur de la cathode placée sur le cortex temporo-pariétal droit (281).

Ces deux techniques favorisent la neuroplasticité, ne nécessitent pas d'anesthésie, présentent un bon profil de tolérance et peu de contre-indications (matériels ferromagnétiques, dispositifs implantés de neurostimulation, épilepsie). Comparativement à la rTMS, la tDCS présente quelques avantages, notamment un faible coût (10 000 € versus 100 000 €) et la possibilité d'une utilisation à domicile, puisqu'il s'agit d'une technologie facile à utiliser qui peut être contrôlée à distance.

Huit méta-analyses (pour la rTMS) et trois méta-analyses (pour la tDCS) ont évalué l'efficacité de la neurostimulation versus placebo (bobine ou électrodes sans courant électromagnétique) chez des schizophrènes chroniques présentant des symptômes négatifs (primaires ou secondaires). Nous détaillons leurs résultats ci-après.

➤ **rTMS**

Trois méta-analyses (212) (282) (283) réalisées sur de faibles échantillons n'ont pas retrouvé d'efficacité significative de la rTMS versus placebo ($p = 0.4$) (**voir le tableau 13a**).

Tableau 13a. Méta-analyses des essais cliniques contrôlés contre placebo, randomisés, évaluant l'efficacité de la rTMS en matière d'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Etude	N	n	DMS	p	Hétérogénéité
Fusar Poli et al., (212)	8	177	0.23	0.4	I² = 74 %
Freitas et al., (282)	5	87	0.27	0.4	X ² = 8.65
He et al., (283)	7	412	0.41	NS	+

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants

DMS Différence Moyenne Standardisée, *p* taux de significativité

NS Non Significatif

En gras les résultats significatifs

En revanche, cinq méta-analyses (284) (285) (286) (287) (288) réalisées sur de plus grands échantillons ont retrouvé une efficacité de la rTMS versus placebo, avec des tailles d'effets faibles à modérées, allant de 0.19 à 0.64 (**voir le tableau 13b**). Concernant les variables modératrices d'efficacité, les tailles d'effets maximales étaient obtenues chez les sujets les plus jeunes aux plus courtes durées d'évolution de la maladie, si la durée du traitement était supérieure à trois semaines, avec des stimulations quotidiennes du cortex préfrontal dorsolatéral gauche d'une fréquence de 10 Hz et d'une intensité de 110% du seuil moteur. Dans quatre des cinq méta-analyses, on note une hétérogénéité modérée à forte des essais (**voir le tableau 13b**), ce qui laisse supposer l'influence d'autres variables modératrices de l'efficacité de la rTMS, telles que la présentation clinique (en particulier la présence de troubles neurocognitifs), le traitement neuroleptique ou encore le type de protocole utilisé. Il

serait intéressant d'évaluer davantage les protocoles de stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral droit ou encore la "theta-burst stimulation" (TBS), une variante de la rTMS, qui aurait des effets plus robustes, plus durables que les protocoles de rTMS classiques, et avec un temps d'application plus court (289). Cette technique consiste à donner des rafales de stimulations à très hautes fréquences (50 Hz) avec une intensité à 80% du seuil moteur. Récemment, l'étude pilote contre placebo de Bation et al., (2021) retrouvait une amélioration des symptômes négatifs chez 22 patients présentant une schizophrénie résistante, 6 mois après avoir reçu 20 séances de TBS appliquées pendant 10 jours sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (290).

Tableau 13b. Méta-analyses des essais cliniques contrôlés contre placebo, randomisés, évaluant l'efficacité de la rTMS en matière d'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Etude	N	n	DMS	p	Hétérogénéité
Aleman et al., (284)	22	827	0.64	<0.0001	I² = 79 %
Dlabac et al., (285)	9	213	0.43	0.03	I² = 46 %
Kennedy et al., (286)	30	768	0.49	0.01	I² = 86.6 %
Osoagawa et al., (287)	24	1103	0.19	S	I² = 0 %
Shi et al., (288)	16	348	0.53	0.002	I² = 51%

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants

DMS Différence Moyenne Standardisée, *p* taux de significativité, *S* Significatif

En gras les résultats significatifs

➤ tDCS

La méta-analyse d'Aleman et al., (2018) (5 essais ; n = 134) n'a pas retrouvé d'efficacité significative de la tDCS versus placebo ($p = 0.08$) (285). En revanche, les méta-analyses d'Osoegawa et al., (2018) (7 essais ; n = 169) et de Kennedy et al., (2018) (7 essais ; n = 105) ont retrouvé une efficacité significative de la tDCS versus placebo, avec des tailles d'effets modérées, respectivement de 0.50 et de 0.63 ($p = 0.02$) (287) (286). La rareté des données n'a pas permis d'examiner les variables modératrices d'efficacité. Ces résultats ne permettent pas de conclure au regard du faible nombre d'essais cliniques disponibles et de leur hétérogénéité (I^2 variant de 51.3 % à 69.7 %). De plus, les symptômes négatifs n'étaient pas toujours considérés comme le résultat principal (291) (292).

Que ce soit dans les méta-analyses sur la rTMS ou sur la tDCS, la durée du suivi post-traitement était limitée à 4 semaines au maximum, ce qui ne permet aucune conclusion quant à la stabilité des résultats dans le temps. Aucune méta-analyse n'a spécifiquement examiné l'efficacité de la neurostimulation sur les symptômes négatifs prédominants (primaires) et sur l'apathie. L'absence de contrôle de la dépression est dommageable car les protocoles de stimulations utilisés sur la dépression et sur les symptômes négatifs sont les mêmes. En dehors des méta-analyses, quelques essais cliniques isolés sur de faibles échantillons de patients avec des symptômes négatifs prédominants ont produits des résultats contradictoires ne permettant aucune conclusion (293) (294) (295) (296).

Au total, l'hétérogénéité méthodologique des études limite les conclusions quant à l'efficacité de la neurostimulation dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Ainsi, la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) retient un niveau de preuve D (297), tandis que la revue de littérature de Lefaucheur et al., (2020) retient un niveau de preuve C (298). En France, la sécurité sociale ne rembourse pas cette pratique. La rTMS a montré des résultats prometteurs sur les symptômes négatifs. En revanche, la rareté des données ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de la tDCS. De futures recherches sont nécessaires pour déterminer les variables modératrices de l'efficacité de la neurostimulation et pour optimiser ses protocoles thérapeutiques, en particulier sur les symptômes négatifs primaires et sur l'apathie.

5.2. Psychothérapies

Dans la méta-analyse de Fusar-Poli et al., (2015) (168 essais ; n = 12318) qui a évalué l'effet de différents traitements possibles des symptômes négatifs (212), la thérapie cognitive, la remédiation cognitive et la musicothérapie ont montré une supériorité significative au traitement habituel (27 essais ; DMS = 0.4 ; p < 0.001).

Nous détaillons ci-après l'efficacité des psychothérapies sur les symptômes négatifs et sur l'apathie rencontrés dans la schizophrénie.

5.2.1. Thérapies cognitives et comportementales

5.2.1.1 Thérapies cognitives (voir le tableau 14)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1.3., dans le cadre de la schizophrénie, les symptômes négatifs et l'apathie sont corrélés à diverses croyances défaitistes à l'égard des capacités de performance, du plaisir et du succès social.

Les thérapies cognitivo-comportementales (ou simplement thérapies cognitives) pourraient donc être efficace sur les symptômes négatifs et sur l'apathie si elles se donnent pour objectif de corriger ces croyances défaitistes.

Malheureusement, les interventions cognitives ont été initialement développées pour traiter les symptômes positifs de la schizophrénie. Ainsi, les symptômes négatifs ont longtemps été considérés comme résultat secondaire des essais cliniques. Par ailleurs, aucun essai n'a effectué de distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires.

Deux méta-analyses récentes ont examiné l'efficacité d'interventions cognitives ne ciblant pas spécifiquement les symptômes négatifs de la schizophrénie (299) (300). La méta-analyse de Velthorst et al., (2015) (30 essais ; $n = 2312$) n'a pas retrouvé d'efficacité de la thérapie cognitive sur les symptômes négatifs en comparaison au traitement habituel/à d'autres psychothérapies ($g = 0.093$; $p = 0.130$) (300). La méta-analyse de Lutgens et al., (2017) (16 essais) a retrouvé une faible efficacité de la thérapie cognitive sur les symptômes négatifs en comparaison au traitement habituel/à d'autres psychothérapies ($DMS = 0.34$; $p < 0.05$), avec cependant une importante hétérogénéité des essais ($I^2 = 74\%$), potentiellement imputable à la présentation clinique (en particulier à la présence de troubles neurocognitifs), au traitement neuroleptique ou encore aux types de protocoles thérapeutiques et de

groupes contrôles utilisés (299). Dans ces deux méta-analyses, en moyenne, la thérapie cognitive consistait en une séance hebdomadaire d'une heure pendant 6 mois. Les prises en charge individuelles étaient plus efficaces que les thérapies de groupe.

Trois essais cliniques ont examiné l'efficacité d'interventions cognitives ciblant les symptômes négatifs et l'apathie en travaillant notamment sur les croyances défaitistes afin de stimuler la motivation des patients à atteindre des objectifs réalisables (301) (302) (303). Ces interventions utilisaient diverses techniques telles que l'identification des croyances dysfonctionnelles, la psychoéducation sur le lien pensées-comportements, et des techniques de modification des croyances comme la production d'hypothèses alternatives et les expériences comportementales. Nous détaillons les résultats de ces essais ci-après.

➤ **Symptomatologie négative globale**

L'essai multicentrique randomisé de Klingberg et al., (2011) (n = 198) n'a pas montré de différence significative d'efficacité en faveur de la thérapie cognitive à un an de traitement en comparaison à la remédiation cognitive (d = 0.09 ; p = 0.36) (302).

L'essai non contrôlé de Staring et al., (2013) (n = 21) a retrouvé une importante efficacité de la thérapie cognitive à 6 mois de traitement (d = 1.26 ; p = 0.000) (303).

➤ Apathie

L'essai monocentrique randomisé de Grant et al., (2012) (n = 60) a retrouvé une amélioration spécifique du score avolition/apathie de la SANS (d = 0.66 ; p = 0.01) après 18 mois de thérapie cognitive en comparaison au traitement habituel (301).

Dans ces deux méta-analyses et trois essais cliniques, les résultats étaient obtenus chez des patients chroniques, immédiatement en post-traitement, ce qui ne permet aucune conclusion quant à la stabilité des effets dans le temps.

Tableau 14. Etudes contrôlées randomisées évaluant l'efficacité des thérapies cognitives en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs (méta-analyses)

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Lutgens et al., (299)	TC aspécifique	TH/AP	16		0.34a	<0.05	74
Velthorst et al., (300)	TC aspécifique	TH/AP	30	2312	0.093b	0.13	63

Symptômes négatifs (essai clinique)

Etude	Traitement	Contrôle	n	Taille d'effet	p
Klingberg et al., (302)	TC croyances défaitistes	RC	198	0.09c	0.36

Apathie (essai clinique)

Etude	Traitement	Contrôle	n	Taille d'effet	p
Grant et al., (301)	TC croyances défaitistes	TH	60	0.66c*	0.01

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

a = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *g* de Hedges, *c* = *d* de Cohen

TC Thérapie Cognitive, *TH* Traitement Habituel, *AP* Autres Psychothérapies, *RC* Remédiation Cognitive

*Score Avolition/Apathie de la SANS

En gras les résultats significatifs

5.2.1.2. Activation comportementale

L'activation comportementale, d'abord validée dans la dépression, consiste à augmenter les activités plaisantes tout en diminuant les activités déplaisantes pour le patient (304).

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1.1., dans le cadre de la schizophrénie, les symptômes négatifs et l'apathie sont corrélés à des déficits d'anticipation et de remémoration des expériences de plaisir. Ainsi, l'activation comportementale pourrait être efficace sur les symptômes négatifs de la schizophrénie en aidant les patients à se concentrer sur les activités agréables et à se les remémorer.

Deux études pilotes ont testé des programmes d'activation comportementale ciblant les symptômes négatifs de la schizophrénie. Ces programmes appliquent un monitoring des activités quotidiennes et des stratégies d'activation (identification et

planification d'activités plaisantes personnalisées, identification et éliminations des obstacles à la réalisation de ces activités) (305) (306). L'étude non contrôlée de Mairs et al., (2011) a retrouvé, après 6 mois de thérapie d'activation comportementale, une amélioration des symptômes négatifs et dépressifs chez 8 schizophrènes chroniques avec des symptômes négatifs sévères (306). L'étude non randomisée de Choi et al., (2016) a retrouvé, après 10 séances hebdomadaires d'activation comportementale comparée au traitement habituel, une amélioration des symptômes négatifs, dépressifs et neurocognitifs chez 47 schizophrènes chroniques avec des symptômes négatifs légers à modérés (305).

Ces deux études n'ont pas effectué de distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires (notamment à la dépression) et n'ont pas spécifiquement examiné l'efficacité de l'activation comportementale sur la dimension de l'apathie. Ces premiers résultats sont à confirmer dans des essais contrôlés randomisés.

5.2.1.3. Thérapies émotionnelles (voir le tableau 15)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1.1., l'apathie rencontrée dans la schizophrénie, caractérisée par une réduction des comportements dirigés vers un but, est en partie corrélée à un déficit d'anticipation du plaisir qui dépend de la capacité à maintenir le plaisir éprouvé pendant la réalisation passée de ce but.

Par ce biais, les thérapies émotionnelles pourraient être bénéfiques. Elles sont représentées par le PEPS (Programme Emotions Positives pour la Schizophrénie) et la Mindfulness.

➤ **PEPS (Programme Emotions Positives pour la Schizophrénie)**

Le PEPS est une psychothérapie d'entraînement à l'anticipation du plaisir qui cible spécifiquement l'apathie en augmentant l'anticipation et le maintien des émotions positives via le contrôle cognitif (307). Il s'agit d'un programme groupal (5 à 10 participants/groupe) de 8 séances d'une heure, utilisant un support multimédia pour enseigner diverses compétences : savourer une expérience agréable, exprimer ses émotions de manière comportementale, capitaliser et anticiper les moments agréables.

Chaque séance comprend 5 temps :

- Accueil et exercice de relaxation-méditation.
- Passage en revue d'une tâche à domicile donnée lors de la précédente séance.
- Remise en question d'une croyance défaitiste.
- Apprentissage d'une compétence pour améliorer l'anticipation, le maintien, l'augmentation ou la remémoration d'émotions positives.
- Prescription d'une tâche à domicile pour la prochaine séance.

L'essai clinique non contrôlé de Favrod et al., (2015) a montré, sur 37 schizophrènes chroniques, que la participation au programme PEPS s'est accompagnée d'une réduction de l'apathie avec des tailles d'effets modérées à la fois pour le score avolition/apathie ($d = 0.57$; $p < 0.005$) et pour le score anhédonie/asocialité ($d = 0.50$; $p < 0.005$) de la SANS (307). Cette amélioration ne concernait pas le domaine de la diminution de l'expressivité et était donc spécifique à l'apathie. Le taux d'abandon était de 16 %. Cet essai était réalisé sur un faible échantillon, manquait de groupe contrôle et une importante amélioration des symptômes dépressifs était également retrouvée

($d = 0.91$; $p < 0.005$), ne permettant pas de distinguer l'efficacité du programme PEPS sur l'apathie primaire ou secondaire.

En 2019, ces mêmes auteurs ont confirmé ces premiers résultats dans un essai contrôlé randomisé sur 80 schizophrènes chroniques présentant des symptômes négatifs prédominants (308). En comparaison au traitement habituel, le programme PEPS s'est accompagné d'une amélioration spécifique de l'apathie, à la fois sur le score avolition/apathie ($d = 0.45$; $p = 0.045$) et sur le score anhédonie/asocialité ($d = 0.78$; $p = 0.001$) de la SANS. Cet essai est intéressant pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le taux d'abandon était faible (9%), ce qui témoigne d'un programme faisable et acceptable. Ensuite, les résultats étaient obtenus après contrôle des symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux, ce qui témoigne d'une efficacité sur l'apathie primaire. Enfin, ces résultats étaient retrouvés 6 mois après la fin du programme, ce qui témoigne d'une persistance de son efficacité dans le temps.

Les limites méthodologiques des essais publiés sont la faible taille des échantillons, l'absence de groupe contrôle actif (autres psychothérapies), le manque de contrôle de certains facteurs (traitement neuroleptique, état cognitif), et le manque de connaissance des mécanismes d'efficacité du programme. En effet, bien que le PEPS soit avant tout une thérapie émotionnelle, il intègre des techniques cognitives, comportementales et de pleine conscience dont les effets séparés et spécifiques n'ont pas été évalués. Dans ce sens, le PEPS peut être considéré comme une thérapie intégrative (voir la partie 5.2.1.5.). De futures recherches sont donc nécessaires.

➤ Mindfulness

La mindfulness ou thérapie de pleine conscience consiste à “porter intentionnellement attention aux expériences internes (pensées, émotions, sensations, perceptions) ou externes du moment présent, sans porter de jugement de valeur” (309). Elle intègre différentes composantes relatives à ces expériences telles que l’observation, la description, l’autorégulation de l’attention, le décentrage, la non-réactivité et le non jugement. On distingue la mindfulness basée sur I) la méditation, II) l’acceptation et III) la compassion (Loving Kindness Meditation).

Classiquement, la mindfulness ne cible pas les symptômes psychiatriques mais la détresse qui en résulte.

La méta-analyse de Jansen et al., (2019) (7 essais ; n = 548) a retrouvé une faible efficacité de la mindfulness sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (DMS = 0.24 ; p = 0.02) en comparaison au traitement habituel/à d’autres psychothérapies (309). Le traitement était plus efficace en cas de thérapie de groupe et d’utilisation de techniques de méditation, et les effets persistaient dans le temps. Cependant, la mindfulness était également associée à une amélioration des symptômes dépressifs (d = 0.47 ; p = 0.006) et il existait une certaine hétérogénéité des essais cliniques (différents types d’interventions et de groupes contrôles).

Ainsi, les futures recherches devront permettre d’élaborer des interventions ciblant les symptômes négatifs (en particulier primaires) et l’apathie, cette dernière n’ayant été ciblée que par la Loving-Kindness Meditation.

◇ LKM (Loving-Kindness Meditation)

La “Loving-Kindness Meditation” que l’on peut traduire par “méditation à l’éveil de la bienveillance” est une pratique de méditation bouddhiste qui a pour but d’étendre aux autres et à soi-même les sentiments de bienveillance qu’un individu a pu éprouver dans différentes circonstances au cours de sa vie.

L’étude pilote non contrôlée de Johnson et al., (2011) a évalué l’efficacité de 6 séances groupales d’une heure de LKM chez 18 schizophrènes chroniques présentant des symptômes négatifs modérés (310). Elle a retrouvé une amélioration de l’apathie sur l’échelle CAINS qui a persisté lors du suivi à 3 mois après la fin du programme. Des essais contrôlés sur de plus grands échantillons sont nécessaires pour confirmer cette efficacité.

Tableau 15. Etudes contrôlées randomisées évaluant l’efficacité des thérapies émotionnelles en matière d’amélioration des symptômes négatifs et de l’apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs primaires ou secondaires (méta-analyse)

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d’effet	p	I ² (%)
Jansen et al., (309)	Mindfulness	TH/AP	7	548	0.24a	0.02	23

Apathie primaire (essai clinique)

Etude	Traitement	Contrôle	n	Taille d’effet	p
Favrod et al., (308)	PEPS	TH	80	0.45b* 0.78b**	0.045 0.001

Légende : **En gras les résultats significatifs**

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

a = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *d* de Cohen

PEPS Programme Emotions Positives pour la Schizophrénie

TH Traitement Habituel, *AP* Autres Psychothérapies

*Score Avolition/Apathie de la SANS, **Score Anhédonie/Asocialité de la SANS

5.2.1.4. Réhabilitation psychosociale (voir le tableau 16)

La réhabilitation psychosociale se définit comme “un ensemble de stratégies permettant aux patients psychiatriques de récupérer un fonctionnement social et instrumental le plus complet possible en utilisant des procédés d'apprentissage et de soutien de l'environnement” (311). L'objectif est de “rétablir un individu à un niveau optimal de fonctionnement autonome dans la communauté” (311). Il existe différents outils de réhabilitation psychosociale ; nous nous intéresserons particulièrement à la remédiation cognitive et à l'entraînement aux habiletés sociales dont l'efficacité a été étudiée sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Il est recommandé de débiter la remédiation cognitive avant l'entraînement aux habiletés sociales et le plus précocement possible afin de prévenir et limiter les troubles cognitifs.

➤ **Remédiation cognitive**

La Remédiation Cognitive (RC) n'a pas été conçue pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie. En effet, il s'agit d'une intervention basée sur l'entraînement comportemental qui cible les troubles cognitifs (neurocognitions et cognitions sociales), avec une efficacité faible à modérée retrouvée dans les méta-analyses

(312) (313). Elle repose sur des techniques d'apprentissage telles que la pratique répétée et personnalisée de tâches, le feedback personnalisé et l'enseignement de stratégies compensatoires pour surmonter les problèmes liés aux troubles cognitifs. Il existe plusieurs programmes utilisant différents supports (ordinateur, papier-crayon), en individuel ou en groupe, qui vont cibler préférentiellement les neurocognitions (RECOS ¹, CRT ², NEAR ³) ou les cognitions sociales (SCIT ⁴, Gaïa, TomRemed ⁵). Lorsque la RC est associée à d'autres programmes de réhabilitation, son efficacité est plus importante et se maintient davantage dans le temps (314).

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1.1., les symptômes négatifs sont corrélés à des troubles motivationnels, neurocognitifs et des cognitions sociales. Plus précisément, l'apathie est corrélée à un déficit d'anticipation du plaisir lié à des troubles de l'apprentissage par renforcement expliqués par une réduction de la sensibilité à la récompense et par un déficit des représentations de valeurs des récompenses, déficit sous-tendu par des troubles de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives. Ainsi, la remédiation cognitive pourrait indirectement améliorer les symptômes négatifs et l'apathie via son effet sur les troubles cognitifs. Dans ce sens, deux essais cliniques ont montré que l'amélioration (induite par la remédiation cognitive) de la sensibilité à la récompense et des fonctions exécutives était corrélée à l'amélioration des symptômes négatifs (315) (316).

La RC ciblant les troubles cognitifs, les symptômes négatifs n'ont pas été considérés comme le résultat principal des essais contrôlés randomisés.

¹Remédiation Cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé, ²Cognitive Remediation Therapy, ³Neuropsychological Educational Approach to Remediation, ⁴Social Cognition and Interaction Training, ⁵Theory of Mind Remediation.

◇ Symptomatologie négative globale (primaire ou secondaire)

Dans la méta-analyse de Cella et al., (2017a) (42 essais ; n = 2318), la RC a montré une faible efficacité sur les symptômes négatifs de patients chroniques ($g = 0.30$; $p < 0.01$) en comparaison au traitement habituel/à d'autres psychothérapies, avec une absence d'hétérogénéité des essais ($I^2 = 0\%$) (317). Cette efficacité était retrouvée en post-traitement et se maintenait lors du suivi à 5 mois après la fin de la thérapie. Les tailles d'effets maximales étaient obtenues pour les programmes facilitant le transfert des compétences acquises dans la vie quotidienne et favorisant les contacts fréquents avec un thérapeute. En revanche, l'âge, le sexe et la durée de la thérapie (majoritairement inférieure à 3 mois) n'ont pas influencé les résultats. La RC est apparue comme un traitement acceptable avec un taux d'abandon inférieur à 10%.

◇ Apathie

– Apathie primaire ou secondaire

Au décours d'un premier épisode psychotique, l'essai clinique de Ventura et al., (2019) (n = 80) a retrouvé une amélioration des scores avolition/apathie ($p = 0.04$) et anhédonie/asocialité ($p < 0.01$) de la SANS après un an de RC en comparaison à un groupe contrôle d'entraînement aux comportements sains (318). Une amélioration du score de la diminution de l'expressivité était également retrouvée.

Chez des patients chroniques, la méta-analyse de Cella et al., (2017b) (4 essais ; n = 309) a retrouvé une amélioration spécifique du score de l'apathie sur l'échelle PANSS ($d = 0.19$; $p = 0.0001$) après 4 mois de RC en comparaison au traitement habituel/à

d'autres psychothérapies (319). Cette amélioration ne persistait pas lors du suivi à 8 mois après la fin du traitement, potentiellement du fait de l'absence d'association de la RC à d'autres programmes de réhabilitation. La mémoire de travail s'améliorait mais ne médiait pas l'efficacité de la RC sur l'apathie, et les autres fonctions cognitives n'étaient pas examinées.

– Apathie primaire

Dans une analyse post-hoc d'un essai clinique randomisé de 12 semaines chez 78 schizophrènes chroniques avec des symptômes négatifs prédominants, la remédiation des neurocognitions et des cognitions sociales améliorait davantage le score de l'apathie sur l'échelle PANSS ($d = 0.51$; $p = 0.009$) que la remédiation des neurocognitions seule (320).

Les recherches futures devront davantage se pencher sur les mécanismes d'actions et les variables modératrices de l'efficacité de la RC sur les symptômes négatifs, tels que les troubles cognitifs, le contact régulier avec un thérapeute, l'activation comportementale résultant de la thérapie, la fréquence et la durée optimales de la RC, ou encore la durée d'évolution de la maladie.

➤ **Entraînement aux Habiletés Sociales**

L'Entraînement aux Habiletés Sociales (EHS) n'a pas été développé pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie. En effet, l'EHS est une thérapie groupale qui cible les déficits fonctionnels dans les interactions sociales en favorisant l'acquisition de compétences communicationnelles (réceptives, expressives et

conversationnelles). Pour cela, elle utilise des techniques cognitives (identification du lien pensée-émotion-comportement et apprentissage de stratégies alternatives de gestion des pensées), sociales (jeu de rôle) et de résolutions de problèmes (321).

Néanmoins, théoriquement (voir la partie 3.1.), par le biais d'une action sur les cognitions sociales et la motivation sociale, l'EHS pourrait être efficace sur les symptômes négatifs et sur l'apathie, en particulier l'asocialité.

Dans la méta-analyse de Turner et al., (2018) (17 essais ; n = 1192), l'EHS a montré une faible efficacité sur les symptômes négatifs ($g = 0.19$; $p < 0.05$) en comparaison au traitement habituel/à d'autres psychothérapies, avec une faible hétérogénéité des essais ($I^2 = 19\%$) (322). L'efficacité était plus importante pour les protocoles ciblant les cognitions sociales. Ces résultats étaient retrouvés chez des schizophrènes chroniques après contrôle des symptômes positifs (mais pas des symptômes dépressifs), essentiellement en post-traitement, ce qui ne permet pas de conclure quant à la persistance des effets dans le temps.

Les données sont manquantes concernant l'efficacité de l'EHS sur les symptômes négatifs primaires et sur l'apathie.

Tableau 16. Etudes contrôlées randomisées évaluant l'efficacité de la réhabilitation psychosociale en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs primaires ou secondaires (méta-analyses)

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Cella et al., (317)	RC	TH/AP	42	2318	0.30a	<0.01	0
Turner et al., (322)	EHS	TH/AP	17	1192	0.19a	<0.05	19

Apathie primaire ou secondaire (méta-analyse)

Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p
Cella et al., (319)	RC	TH/AP	4	309	0.19b	<0.0001

Apathie primaire (essai clinique)

Etude	Traitement	Contrôle	n	Taille d'effet	p
Sevy et al., (320)	RC NC + CS	RC NC	78	0.51b	0.009

Légende : **En gras les résultats significatifs**

N Nombre d'essais, n nombre de participants, p taux de significativité, I² Hétérogénéité

a = g de Hedges, b = d de Cohen

RC Remédiation Cognitive, NC NeuroCognitions, CS Cognitions Sociales, EHS Entraînements aux Habilités Sociales

TH Traitement Habituel, AP Autres Psychothérapies

5.2.1.5. Thérapies intégratives (voir le tableau 17)

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1., les symptômes négatifs et l'apathie sont corrélés à différents mécanismes motivationnels, cognitifs et psychologiques, qui sont également corrélés entre eux. Ainsi, les thérapies intégratives vont combiner différentes techniques de psychothérapies précédemment citées afin de considérer ces multiples mécanismes et créer un effet synergique.

➤ IPT (Integrated Psychological Therapy)

L'IPT est un programme qui combine la remédiation cognitive des neurocognitions, des cognitions sociales et l'entraînement aux habiletés sociales (323). L'IPT se base sur l'hypothèse d'une altération cognitive globale perturbant les compétences sociales et le fonctionnement social. Il s'agit d'un programme groupal (5 à 10 participants/groupe) dont la durée peut varier de 6 mois à 2 ans. L'IPT comprend 5 sous-programmes aux niveaux de complexité croissants qui doivent classiquement être administrés séquentiellement :

- Différenciation cognitive qui cible les neurocognitions.
- Perception sociale qui cible les cognitions sociales.
- Communication verbale.
- Habiletés sociales.
- Résolutions de problèmes interpersonnels.

Dans la méta-analyse de Roder et al., (2011) (36 essais ; n = 1601), l'IPT était plus efficace que le traitement habituel sur les symptômes négatifs (11 essais ; taille d'effet = 0.42 ; p < 0.01), sur les cognitions et sur les habiletés sociales (324). En cas de

combinaison de tous les sous-programmes, cette efficacité était plus importante et se maintenait lors du suivi à 8 mois après la fin de la thérapie.

Les données sont manquantes concernant l'efficacité de l'IPT sur les symptômes négatifs primaires et sur l'apathie.

D'autres modèles de psychothérapies semblables à l'IPT, comme la CET (*Cognitive Enhancement Therapy*) et la NET (*Neurocognitive Enhancement Therapy*), ont produit des résultats similaires (325).

➤ **CBSST (Cognitive Behavioral Social Skills Training)**

Le CBSST est une intervention groupale de réhabilitation psychosociale orientée vers le rétablissement qui combine la thérapie cognitive et l'entraînement aux habiletés sociales (326). Elle consiste en une phase d'attaque comprenant 36 séances hebdomadaires de 2 heures chacune (9 mois) suivie d'une phase d'entretien comprenant 12 séances mensuelles (21 mois au total).

Dans un essai clinique sur 149 schizophrènes chroniques, Granholm et al., (2014) ont retrouvé une amélioration spécifique de l'apathie (primaire ou secondaire) sur l'échelle SANS ($d = 0.22$; $p = 0.018$) après 9 mois de CBSST en comparaison à une thérapie de soutien orientée vers la réalisation des comportements dirigés vers un but (327). À défaut, cet essai comprenait un faible échantillon, ne considérait pas les symptômes négatifs comme résultat principal, et présentait un important taux d'abandon (46% à 9 mois, 62% à 21 mois) -probablement en raison de la longue durée de la thérapie qui demande un haut niveau d'engagement chez des patients avec des troubles motivationnels. Néanmoins, cette intervention pourrait être pertinente, les auteurs ont en effet montré que les croyances défaitistes constituaient un médiateur de l'efficacité

de l'entraînement aux habiletés sociales sur l'apathie. Un des enjeux des travaux futurs sera de déterminer sur de plus grands échantillons la durée minimale nécessaire de traitement par CBSST pour améliorer l'apathie.

➤ **MOVE (MOtiVation and Enhancement training)**

Le MOVE est une intervention développée pour traiter les symptômes négatifs persistants (328). Il s'agit d'une thérapie individuelle hebdomadaire d'une durée de 9 mois dont les objectifs sont déterminés en collaboration avec le patient. Chaque séance se déroule au domicile ou dans l'environnement du patient. Elle combine 5 techniques issues des thérapies cognitives, émotionnelles, comportementales et d'entraînement aux habiletés sociales :

- L'utilisation d'aides externes dans l'environnement pour inciter l'initiation et la persistance du comportement. Des stimuli externes sont introduits afin de rendre les comportements plus automatiques et ainsi contourner les déficits motivationnels. De plus, les tâches sont facilitées en diminuant le nombre d'étapes nécessaires à leur réalisation afin de réduire le coût de l'effort perçu.
- L'augmentation des activités plaisantes afin d'amener le patient à prendre conscience du décalage entre le plaisir anticipé et le plaisir ressenti.
- L'entraînement aux habiletés visant les interactions sociales mais aussi les compétences nécessaires dans la vie quotidienne.
- L'entraînement aux habiletés de reconnaissance et d'expression des émotions.
- L'utilisation de techniques classiques de thérapie cognitive afin de modifier les croyances défaitistes qui empêchent l'initiation et le maintien des comportements dirigés vers un but.

Dans une étude pilote menée auprès de 51 schizophrènes chroniques avec des symptômes négatifs sévères et persistants (primaires), Velligan et al., (2015) ont retrouvé une amélioration modérée de l'apathie sur l'échelle CAINS ($d = 0.5$; $p < 0.05$) après 9 mois de MOVE en comparaison au traitement habituel (329). Cette amélioration était corrélée à une réduction des croyances défaitistes et était spécifique à l'apathie (pas d'amélioration de la diminution de l'expressivité). Les limites de cette étude sont notamment son faible échantillon, son taux d'abandon de 24%-probablement imputable à la durée de la thérapie, et la question de la représentativité des résultats du reste de la population schizophrène.

➤ **Switch**

Le programme Switch cible spécifiquement l'apathie rencontrée dans la schizophrénie en se basant sur le modèle intégratif de l'amotivation de Kring et Barch (2014) (51) (voir la partie 3.1.1.). Switch signifie interrupteur. L'objectif du programme est de sortir du mode "off" et de remettre l'interrupteur sur "on", de retrouver une motivation. Switch signifie aussi "changer de direction" et le programme aide les personnes à prendre la direction de leurs objectifs et de leurs valeurs. Il s'agit d'une thérapie individuelle de 30 séances réparties sur un an dont la fréquence est progressivement dégressive. Différents processus sont mobilisés, en particulier la capacité à anticiper le plaisir, à se remémorer des expériences positives passées, à faire le pour et le contre de façon éclairée, à planifier, à trouver des solutions, à passer à l'action, et à gérer les croyances dysfonctionnelles (330).

Une étude pilote non contrôlée sur 8 hommes schizophrènes chroniques avec des symptômes négatifs modérés a retrouvé une amélioration spécifique de l'apathie avec

des tailles d'effet modérées à fortes sur les échelles BNSS ($d = 0.56$) et LARS ($d = 0.92$) (330). Cette amélioration persistait 6 mois après la fin de la thérapie. En moyenne, les patients participaient à 13 des 30 séances initialement prévues. Ces résultats attendent confirmation dans des essais contrôlés sur de plus grands échantillons.

Tableau 17. Etudes contrôlées randomisées évaluant l'efficacité des thérapies intégratives en matière d'amélioration des symptômes négatifs et de l'apathie dans la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Symptômes négatifs primaires ou secondaires (méta-analyse)							
Etude	Traitement	Contrôle	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Roder et al., (324)	IPT	TH	11		0.42a	<0.01	NS
Apathie primaire ou secondaire (essai clinique)							
Etude	Traitement	Contrôle		n	Taille d'effet	p	
Granholm et al., (327)	CBSST	TS		149	0.22b	0.018	
Apathie primaire (essai clinique)							
Etude	Traitement	Contrôle		n	Taille d'effet	p	
Velligan et al., (329)	MOVE	TH		51	0.5b	<0.05	

Légende : **En gras les résultats significatifs**

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I²* Hétérogénéité, *NS* Non Significatif

a = Différence Moyenne Pondérée, *b* = *d* de Cohen

IPT Integrated Psychological Therapy, *CBSST* Cognitive Behavioral Social Skills Training, *MOVE* MOtiVation and Enhancement Training

TH Traitement Habituel, *AP* Autres Psychothérapies, *TS* Thérapie de soutien

5.2.2. Art-thérapie (voir le tableau 18)

L'art thérapie est une forme de psychothérapie qui utilise différents médias artistiques (ex : musique, peinture, danse, théâtre, écriture) afin de favoriser les capacités expressives, l'apprentissage et la conscience d'expériences de soi nouvelles ainsi que de nouveaux modes de relation à l'autre (331). Ainsi, même si l'art thérapie ne cible pas spécifiquement les symptômes négatifs de la schizophrénie, elle pourrait améliorer tant la diminution de l'expressivité que l'apathie, en particulier l'asocialité. De plus, elle a montré des effets positifs sur le fonctionnement cognitif global de patients avec une schizophrénie chronique (332).

La musique est le médium le plus étudié. En tant que traitement non pharmacologique, non invasif, la musicothérapie est bien acceptée et tolérée par la plupart des patients, et ne requiert pas de compétences musicales particulières (333). Elle peut se pratiquer en individuel ou en groupe sur la base de différentes orientations théoriques, qu'elles soient psychanalytiques, humanistes, cognitivo-comportementales ou encore développementale. La musicothérapie peut être décrite selon ses modalités (actives et/ou réceptives), son degré de structuration, et sa focalisation préférentielle sur la musique en elle-même et/ou sur la verbalisation autour de l'expérience musicale.

Dans la méta-analyse de Jia et al., (2020) (15 essais ; n = 964), la musicothérapie était modérément plus efficace que le traitement habituel sur les symptômes négatifs de schizophrènes chroniques (DMS = 0.56 ; p < 0.05), après contrôle des symptômes positifs mais pas des symptômes dépressifs qui se sont également améliorés (331). Ces résultats étaient obtenus en post-traitement, sur une population majoritairement Chinoise. En moyenne, la thérapie durait deux mois et demi et comportait 33 séances durant chacune environ une heure. Il existait une certaine hétérogénéité entre les essais ($I^2 = 30\%$), probablement due à l'utilisation de différents instruments de mesure pour évaluer les symptômes négatifs et de différents protocoles thérapeutiques en termes de fréquence, de durée, de nombre de séances et de modalités (actives/réceptives).

Les données sont manquantes concernant l'efficacité de la musicothérapie sur les symptômes négatifs primaires et sur l'apathie, ce qui constitue un axe de travail pour les recherches futures qui devront également se pencher sur les variables modératrices de son efficacité, en particulier à long terme et au sein de thérapies intégratives comparées à des groupes contrôles actifs. Enfin, l'efficacité des autres médiations artistiques reste largement à explorer.

5.2.3. Activité physique (voir le tableau 18)

Dans la schizophrénie, la sédentarité constitue un facteur de risque supplémentaire aux neuroleptiques en termes de prise de poids et de syndrome métabolique (334). De plus, la sédentarité est positivement corrélée aux symptômes négatifs et cognitifs (335). Par conséquent, l'activité physique, définie comme "planifiée, structurée et répétitive dans le but d'améliorer ou de maintenir une ou plusieurs composantes de la

condition physique” (336), pourrait être bénéfique sur les symptômes négatifs même si elle a été initialement conçue pour améliorer la santé physique.

Comme nous l’avons vu dans la partie 3.1.1., l’apathie est corrélée à un évitement des activités qui demandent un effort important, lié à un trouble du calcul (surestimation) de la quantité d’effort nécessaire à l’obtention d’une récompense donnée. Ce paradigme de la prise de décision basée sur l’effort pourrait expliquer l’effet potentiel de l’activité physique sur l’apathie. En effet, l’activité physique est généralement perçue comme nécessitant un effort important, mais elle a des effets bénéfiques sur les circuits de la récompense (337). Par conséquent, la pratique répétée d’une activité physique pourrait être bénéfique sur le calcul du coût de l’effort et in fine sur l’apathie. Par ailleurs, l’activité physique a montré des effets positifs sur la mémoire de travail qui est aussi corrélée à l’apathie (338).

On distingue les activités physiques basées sur la relaxation de celles basées sur l’effort. Les premières sont les thérapies psychocorporelles (ex : yoga, tai-chi), les secondes peuvent être divisées entre activités en aérobie (ex : marche, course à pied, vélo) et activités en anaérobie (ex : musculation).

Dans la méta-analyse de Vogel et al., (2019) (12 essais ; n = 993), les thérapies psychocorporelles étaient modérément plus efficaces que le traitement habituel sur les symptômes négatifs ($g = 0.46$; $p = 0.006$), avec cependant une importante hétérogénéité entre les essais ($I^2 = 81\%$)-potentiellement imputable à la variété des interventions et des protocoles thérapeutiques utilisés (339).

La méta-analyse de Sabe et al., (2020) (17 essais ; n = 954) s’est concentrée de façon spécifique sur les thérapies basées sur l’effort et a montré qu’elles étaient faiblement plus efficaces que le traitement habituel sur les symptômes négatifs ($DMS = 0.24$; p

= 0.01 ; $I^2 = 45\%$) (340). Les analyses en sous-groupes réduisaient l'hétérogénéité et retrouvaient une efficacité uniquement pour les activités en aérobie (12 essais ; DMS = 0.31 ; $p = 0.006$; $I^2 = 33\%$). Cette efficacité était corrélée positivement à l'intensité de l'effort. Cette méta-analyse recommande les activités groupales pour une meilleure adhésion au traitement et, pour une meilleure efficacité, de pratiquer au moins 30 minutes d'exercice en aérobie à un minimum de 50% de la VO₂max, au cours de sessions d'une heure, 2 à 3 fois par semaine pendant au moins 6 mois.

Les résultats de ces méta-analyses étaient obtenus en post-traitement et concernaient une population hétérogène de schizophrènes chroniques sans distinction des symptômes négatifs primaires et secondaires, ce qui est une source de confusion car l'activité physique améliorait également les symptômes positifs et dépressifs.

A l'avenir, il faudra évaluer l'efficacité de l'activité physique chez les patients avec des symptômes négatifs primaires et de l'apathie, qui ont plus de difficultés à s'engager dans des activités physiques, d'autant plus si elles sont intenses.

Tableau 18. Méta-analyses des essais cliniques contrôlés contre traitement habituel, randomisés, évaluant l'efficacité de la musicothérapie et de l'activité physique en matière d'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie (inspiré de Veerman et al., 2017) (228)

Etude	Traitement	N	n	Taille d'effet	p	I ² (%)
Jia et al., (331)	Musicothérapie	15	964	0.56a	<0.05	30
Vogel et al., (339)	Thérapies psychocorporelles	12	993	0.46b	0.006	81
Sabe et al., (340)	Thérapie d'effort	17	953	0.24a	0.01	45
	Aérobic	12	508	0.31a	0.006	33
	Anaérobic	5	445	0.12a	0.5	65

Légende :

N Nombre d'essais, *n* nombre de participants, *p* taux de significativité, *I*² Hétérogénéité

a = Différence Moyenne Standardisée, *b* = *g* de Hedges

En gras les résultats significatifs

Au total, aucune psychothérapie n'est actuellement reconnue comme efficace sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Même si les psychothérapies n'ont pas été conçues pour traiter les symptômes négatifs, les méta-analyses retrouvent une faible efficacité pour la thérapie cognitive, la mindfulness, la remédiation cognitive (également sur l'apathie), l'entraînement aux habiletés sociales, l'IPT, la musicothérapie et l'activité physique.

C'est ainsi qu'ont récemment été développées des interventions plus spécifiques ciblant l'apathie et les mécanismes qui lui sont corrélés, telles que la thérapie cognitive

des croyances défaitistes, le programme PEPS ciblant le déficit d'anticipation du plaisir ou encore le programme intégratif MOVE combinant aux mécanismes sus-cités l'entraînement aux habiletés sociales et l'activation comportementale. Ces interventions ont montré une efficacité modérée sur l'apathie primaire dans des essais cliniques sur de faibles échantillons suivis à courts termes ; les données sont encore insuffisantes pour conduire des méta-analyses. Des essais contrôlés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la loving-kindness-meditation et du programme Switch.

Les travaux actuels sont hétérogènes en matière de groupes contrôles, de populations et de protocoles thérapeutiques. Les interventions actuelles ne reposent sur aucun modèle psychologique validé intégrant les différentes sources de symptômes négatifs secondaires. Ces modèles sont à établir et à appliquer via des protocoles standardisés sur de plus grands échantillons suivis à long terme afin d'élaborer des psychothérapies efficaces sur les symptômes négatifs et sur l'apathie primaires.

6. Conclusion

Les symptômes négatifs de la schizophrénie constituent un groupe hétérogène de symptômes résistants aux thérapeutiques habituelles. Ils sont actuellement différenciés en deux dimensions indépendantes : l'apathie et la diminution de l'expressivité. Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur l'apathie qui comprend les symptômes d'avolition, d'anhédonie (consommatoire ou anticipatoire) et d'asocialité. Notre objectif a été de proposer à travers une revue de la littérature un état des lieux des connaissances concernant sa prise en charge.

Malgré son hétérogénéité évolutive, l'apathie est fréquente (supérieure à 50%), présente à tous les stades de la schizophrénie et entraîne un retentissement délétère sur le fonctionnement général en vie quotidienne. L'apathie est définie comme un syndrome comportemental d'origine multidimensionnelle (cognitive, émotionnelle, d'auto-activation) caractérisé par une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts. On distingue l'apathie primaire, inhérente à la physiopathologie schizophrénique, de l'apathie secondaire à des symptômes positifs, dépressifs et/ou extrapyramidaux.

Au niveau physiopathologique, l'apathie est corrélée à des troubles motivationnels, neurocognitifs et psychologiques liés à des altérations des circuits striato-préfrontaux impliquant une hypodopaminergie modulée par divers neurotransmetteurs et neuropeptides (glutamate, sérotonine, noradrénaline, acétylcholine, ocytocine). Sur le plan motivationnel, on retrouve un déficit d'anticipation du plaisir, un trouble du calcul (surestimation) du coût de l'effort et des troubles de la motivation sociale. Sur le plan neurocognitif, on retrouve des déficits de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives. Sur le plan psychologique, on retrouve de

l'autostigmatisation et des croyances dysfonctionnelles relatives à soi, au futur et aux autres.

Au niveau des échelles d'évaluation, seules les échelles AES et LARS permettent une mesure spécifique et multidimensionnelle de l'apathie mais sont très peu utilisées dans les essais cliniques.

Au niveau thérapeutique, rares sont les études à avoir spécifiquement examiné l'efficacité des traitements sur l'apathie, sur ses formes primaires et secondaires, et sur ses différent(e)s dimensions et symptômes. Il n'existe aucun traitement pharmacologique de référence. La rTMS a montré des résultats prometteurs sur la symptomatologie négative globale mais les protocoles thérapeutiques sont à optimiser. Les psychothérapies ciblant l'apathie sont récentes et encore trop peu validées mais ont montré des résultats encourageants, que ce soit la thérapie cognitive des croyances dysfonctionnelles, le programme PEPS visant le déficit d'anticipation du plaisir ou encore le programme intégratif MOVE combinant aux mécanismes sus-cités l'activation comportementale et l'entraînement aux habiletés sociales.

En conclusion, aucun traitement n'est reconnu comme efficace sur l'apathie dans la schizophrénie, probablement par manque de considération de l'hétérogénéité des symptômes négatifs. A l'avenir, il faudra se pencher davantage sur l'efficacité des thérapies adjuvantes par neuroleptiques, des agents modulateurs d'activité des récepteurs nicotiques alpha-7 et NMDA, de la theta-burst stimulation, et des thérapies intégratives combinant les traitements biologiques et psychologiques. De plus, il faudra élaborer des traitements ciblant spécifiquement l'apathie primaire et ses différentes dimensions et symptômes. Pour finir, notons que l'actuel consensus autour

de la différenciation des symptômes négatifs en deux dimensions pourrait être remis en question par de récentes études psychométriques qui suggèrent une différenciation en cinq dimensions correspondant aux cinq symptômes négatifs de la schizophrénie (avolition, anhédonie, asocialité, alogie, émoussement affectif) (34).

7. Bibliographie

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
2. Pringuey D, Paquin N, Cherikh F, et al. Les symptômes négatifs de la schizophrénie: aspects historiques [Negative symptoms of schizophrenia: historical aspects]. *Encephale.* 2015;41(6 Suppl 1):6S3-6S8.
3. Lodovighi MA, Palomba A, Belzeaux R, Adida M, Azorin JM. Symptômes négatifs de la schizophrénie: nouvelles approches pharmacologiques [Negative symptoms in schizophrenia: new pharmacological approaches]. *Encephale.* 2015;41(6 Suppl 1):6S41-6S49.
4. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214-219.
5. Mulin E, Leone E, Dujardin K, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(2):158-165.
6. Yazbek H, Raffard S, Del-Monte J, et al. L'apathie dans la schizophrénie: une revue clinique et critique de la question [The clinic of apathy in schizophrenia: a critical review of the issue]. *Encephale.* 2014;40(3):231-239.
7. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7):916-928.
8. Evensen J, Røssberg JI, Barder H, et al. Apathy in first episode psychosis patients: a ten year longitudinal follow-up study. *Schizophr Res.* 2012;136(1-3):19-24.
9. Ollat H, Bottéro A. Apathie et motivation. *Neuropsychiatr* 2000 ; 9:17—25.
10. Postel J. Genèse de la psychiatrie. Les premiers écrits de Philippe Pinel. *Paris Ed Le sycomore* 1981, 315 p.

11. Pearce JM. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1148.
12. Kraepelin E. La psychose irréversible (démence précoce, 1899). Trad fr (Jatteau O) *Analytica* 1987;49:11-94.
13. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien Handbuch der Psychiatrie. *Leipzig: Franz Deuticke; 1911.*
14. Dide, M, Guiraud, P. Psychiatrie du médecin praticien. *Paris: Masson: 1922.*
15. Delay J. Les dérèglements de l'humeur. *Ed. Puf. ed. Paris: 1946.*
16. Schneider K. Klinische Psychopathologie. *Stuttgart, Allemagne: G. Thieme; 1959.*
17. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull*. 1974;(11):61-69.
18. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*. 1980;137:383-386.
19. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):789-794.
20. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Iowa City, Iowa: The University of Iowa; 1983.*
21. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondéficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578-583.
22. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. *World Health Organization; 1992.*

23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition text revised. (DSM IV-TR). *American Psychiatric Association*; 2000.
24. Laplane D, Widlocher D, Pillon B, Baulac M, Binoux F. Comportement compulsif d'allure obsessionnelle par nécrose circonscrite bilatérale pallido-striatale. Encéphalopathie par piqûre de guêpe [Obsessional-type compulsive behavior caused by bilateral circumscribed pallidostriatal necrosis. Encephalopathy caused by a wasp sting]. *Rev Neurol (Paris)*. 1981;137(4):269-276.
25. Laplane D, Baulac M, Pillon B, Panayotopoulou-Achimastos I. Perte de l'auto-activation psychique. Activité compulsive d'allure obsessionnelle. Lésion lenticulaire bilatérale [Loss of psychic self-activation. Compulsive activity of obsessional type. Bilateral lenticular lesion (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1982;138(2):137-141.
26. Habib M, Poncet M. Perte de l'élan vital, de l'intérêt et de l'affectivité (syndrome athymhormique) au cours de lésions lacunaires des corps striés [Loss of vitality, of interest and of the affect (athymhormia syndrome) in lacunar lesions of the corpus striatum]. *Rev Neurol (Paris)*. 1988;144(10):571-577.
27. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):243-254.
28. Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1088-1092.
29. Del-Monte J, Capdevielle D, Gély-Nargeot MC, et al. Évolution du concept d'apathie: nécessité d'une approche multifactorielle dans la schizophrénie [Evolution of the concept of apathy: the need for a multifactorial approach in schizophrenia]. *Encephale*. 2013;39 Suppl 1:S57-S63.

30. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98-104.
31. Yazbek H, Norton J, Capdevielle D, et al. The Lille Apathy Rating Scale (LARS): exploring its psychometric properties in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):278-284.
32. Bègue I, Kaiser S, Kirschner M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia - Current developments and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:74-88.
33. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):783-790.
34. Strauss GP, Ahmed AO, Young JW, Kirkpatrick B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophr Bull*. 2019;45(4):725-729.
35. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res*. 2017;186:29-38.
36. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389.
37. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247-251.
38. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38(2):143-162.

39. Marder SR, Alphs L, Anghelescu IG, et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):328-333.
40. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* 2007;33(4):1013-1022.
41. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). *American Psychiatric Pub*; 2013.
42. Lindmeier C. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). *World Health Organization*. [http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-newinternational-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-newinternational-classification-of-diseases-(icd-11)) (retrieved: 18.08.2018).
43. Matheson SL, Vijayan H, Dickson H, Shepherd AM, Carr VJ, Laurens KR. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9-14 years. *J Psychiatr Res.* 2013;47(8):1061-1068.
44. Lyne J, O'Donoghue B, Owens E, et al. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophr Res.* 2012;135(1-3):128-133.
45. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2014;14:225. Published 2014 Aug 6.
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.

47. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):579-584.
48. Faerden A, Finset A, Friis S, et al. Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr Res*. 2010;116(1):20-26.
49. Lyngstad SH, Gardsjord ES, Engen MJ, et al. Trajectory and early predictors of apathy development in first-episode psychosis and healthy controls: a 10-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(6):709-722.
50. Savill M, Banks C, Khanom H, Priebe S. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychol Med*. 2015;45(8):1613-1627.
51. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):725-736.
52. Chan RC, Wang Y, Huang J, et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure in schizophrenia: cross-cultural validation and extension. *Psychiatry Res*. 2010;175(1-2):181-183.
53. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res*. 2007;93(1-3):253-260.
54. Heerey EA, Gold JM. Patients with schizophrenia demonstrate dissociation between affective experience and motivated behavior. *J Abnorm Psychol*. 2007;116(2):268-278.

55. Wynn JK, Horan WP, Kring AM, Simons RF, Green MF. Impaired anticipatory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2010;77(2):141-149.
56. Dowd EC, Frank MJ, Collins A, Gold JM, Barch DM. Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2016;1(5):460-473.
57. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM, et al. Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):129-138.
58. Waltz JA, Frank MJ, Robinson BM, Gold JM. Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry.* 2007;62(7):756-764.
59. Hartmann-Riemer MN, Aschenbrenner S, Bossert M, et al. Corrigendum: Deficits in reinforcement learning but no link to apathy in patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2017;7:44510. Published 2017 Apr 11.
60. Kring AM, Germans Gard M, Gard DE. Emotion deficits in schizophrenia: timing matters. *J Abnorm Psychol.* 2011;120(1):79-87.
61. Heerey EA, Robinson BM, McMahon RP, Gold JM. Delay discounting in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2007;12(3):213-221.
62. Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(9):657-661.
63. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ, Morris SE, Heerey EA. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull.* 2008;34(5):835-847.

64. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM, et al. Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(2):129-138.
65. Hernaus D, Gold JM, Waltz JA, Frank MJ. Impaired Expected Value Computations Coupled With Overreliance on Stimulus-Response Learning in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(11):916-926.
66. Hernaus D, Frank MJ, Brown EC, Brown JK, Gold JM, Waltz JA. Impaired Expected Value Computations in Schizophrenia Are Associated With a Reduced Ability to Integrate Reward Probability and Magnitude of Recent Outcomes. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(3):280-290.
67. Kurniawan IT, Seymour B, Talmi D, Yoshida W, Chater N, Dolan RJ. Choosing to make an effort: the role of striatum in signaling physical effort of a chosen action. *J Neurophysiol*. 2010;104(1):313-321.
68. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012;76(3):470-485.
69. Gold JM, Waltz JA, Frank MJ. Effort cost computation in schizophrenia: a commentary on the recent literature. *Biol Psychiatry*. 2015;78(11):747-753.
70. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014;123(2):387-397.
71. Docx L, de la Asuncion J, Sabbe B, et al. Effort discounting and its association with negative symptoms in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(2):172-185.
72. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK, Foussias G, Agid O, Remington G. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation

- impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1590-1596.
73. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry.* 2013;74(2):130-136.
74. Hartmann MN, Hager OM, Reimann AV, et al. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr Bull.* 2015;41(2):503-512.
75. Treadway MT, Peterman JS, Zald DH, Park S. Impaired effort allocation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):382-385.
76. Wolf DH, Satterthwaite TD, Kantrowitz JJ, et al. Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1328-1337.
77. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry.* 2013;170(2):165-172.
78. Aupperle RL, Paulus MP. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(4):517-531.
79. Cheng GL, Tang JC, Li FW, Lau EY, Lee TM. Schizophrenia and risk-taking: impaired reward but preserved punishment processing. *Schizophr Res.* 2012;136(1-3):122-127.
80. Barch DM, Yodkovik N, Sypher-Locke H, Hanewinkel M. Intrinsic motivation in schizophrenia: relationships to cognitive function, depression, anxiety, and personality. *J Abnorm Psychol.* 2008;117(4):776-787.

81. Strauss GP, Wilbur RC, Warren KR, August SM, Gold JM. Anticipatory vs. consummatory pleasure: what is the nature of hedonic deficits in schizophrenia?. *Psychiatry Res.* 2011;187(1-2):36-41.
82. Felice Reddy L, Green MF, Rizzo S, et al. Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: an evaluation of motivational profiles. *Schizophr Res.* 2014;159(1):164-170.
83. August SM, Kiwanuka JN, McMahon RP, Gold JM. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr Res.* 2012;134(1):76-82.
84. Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, et al. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: an overview of the first meeting of the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Initiative. *Biol Psychiatry.* 2008;64(1):4-10.
85. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry.* 2014;13(3):275-287.
86. Ventura J, Subotnik KL, Ered A, et al. The relationship of attitudinal beliefs to negative symptoms, neurocognition, and daily functioning in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1308-1318.
87. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300-305.
88. Brébion G, Bressan RA, Pilowsky LS, David AS. Depression, avolition, and attention disorders in patients with schizophrenia: associations with verbal memory efficiency. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21(2):206-215.

89. Faerden A, Vaskinn A, Finset A, et al. Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry*. 2009;9:1. Published 2009 Jan 8.
90. Hartmann MN, Kluge A, Kalis A, Mojzisch A, Tobler PN, Kaiser S. Apathy in schizophrenia as a deficit in the generation of options for action. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(2):309-318.
91. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P, et al. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):193-198.
92. Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):157-159.
93. Raffard S, Gutierrez LA, Yazbek H, et al. Working Memory Deficit as a Risk Factor for Severe Apathy in Schizophrenia: A 1-Year Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):642-651.
94. Gallagher S, Varga S. Social cognition and psychopathology: a critical overview. *World Psychiatry*. 2015;14(1):5-14.
95. Namiki C, Hirao K, Yamada M, et al. Impaired facial emotion recognition and reduced amygdalar volume in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;156(1):23-32.
96. Penn DL, Combs D. Modification of affect perception deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;46(2-3):217-229.
97. Brüne M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*. 2005;31(1):21-42.
98. Lee KH, Farrow TF, Spence SA, Woodruff PW. Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychol Med*. 2004;34(3):391-400.

99. Damasio AR. Descartes' error and the future of human life. *Sci Am.* 1994 Oct;271(4):144.
100. Chan RC, Li H, Cheung EF, Gong QY. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):381-390.
101. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):78-84.
102. Song MJ, Choi HI, Jang SK, Lee SH, Ikezawa S, Choi KH. Theory of mind in Koreans with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2015;229(1-2):420-425.
103. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2007;191:5-13.
104. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull.* 2014;40(3):602-616.
105. Thibaudeau É, Achim AM, Parent C, Turcotte M, Cellard C. A meta-analysis of the associations between theory of mind and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;216:118-128.
106. Parnas J, Møller P, Kircher T, et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology.* 2005;38(5):236-258.
107. Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):427-444.
108. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, et al. Anomalous self-experiences and their relationship with symptoms, neuro-cognition, and functioning in at-risk adolescents and young adults. *Compr Psychiatry.* 2016;65:44-49.

109. Haug E, Lien L, Raballo A, et al. Selective aggregation of self-disorders in first-treatment DSM-IV schizophrenia spectrum disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(7):632-636.
110. Nordgaard J, Parnas J. Self-disorders and the schizophrenia spectrum: a study of 100 first hospital admissions. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1300-1307.
111. Værnes TG, Røssberg JI, Møller P. Anomalous self-experiences are strongly associated with negative symptoms in a clinical high-risk for psychosis sample. *Compr Psychiatry.* 2019;93:65-72.
112. Beck AT, Rector NA. Cognitive approaches to schizophrenia: theory and therapy. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:577-606.
113. Beck AT, Himmelstein R, Grant PM. In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophr Res.* 2019;203:55-61.
114. Campellone TR, Caponigro JM, Kring AM. The power to resist: the relationship between power, stigma, and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;215(2):280-285.
115. Campellone TR, Sanchez AH, Kring AM. Defeatist Performance Beliefs, Negative Symptoms, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1343-1352.
116. Grant PM, Beck AT. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(4):798-806.
117. Quinlan T, Roesch S, Granholm E. The role of dysfunctional attitudes in models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;157(1-3):182-189.

118. Grant PM, Beck AT. Asocial beliefs as predictors of asocial behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;177(1-2):65-70.
119. Núñez C, Paipa N, Senior C, et al. Global brain asymmetry is increased in schizophrenia and related to avolition. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(5):448-459.
120. Mørch-Johnsen L, Nesvåg R, Faerden A, et al. Brain structure abnormalities in first-episode psychosis patients with persistent apathy. *Schizophr Res.* 2015;164(1-3):59-64.
121. Caravaggio F, Fervaha G, Menon M, Remington G, Graff-Guerrero A, Gerretsen P. The neural correlates of apathy in schizophrenia: An exploratory investigation. *Neuropsychologia.* 2017;118(Pt B):34-39.
122. Caravaggio F, Fervaha G, Iwata Y, et al. Amotivation is associated with smaller ventral striatum volumes in older patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(3):523-530.
123. Roth RM, Garlinghouse MA, Flashman LA, et al. Apathy Is Associated With Ventral Striatum Volume in Schizophrenia Spectrum Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(3):191-194.
124. Farrow TF, Hunter MD, Wilkinson ID, Green RD, Spence SA. Structural brain correlates of unconstrained motor activity in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2005;187:481-482.
125. Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, et al. Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1255-1260.

126. Takayanagi Y, Gerner G, Takayanagi M, et al. Hippocampal volume reduction correlates with apathy in traumatic brain injury, but not schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):292-301.
127. Ohtani T, Bouix S, Hosokawa T, et al. Abnormalities in white matter connections between orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex and their associations with negative symptoms in schizophrenia: a DTI study. *Schizophr Res*. 2014;157(1-3):190-197.
128. Amodio A, Quarantelli M, Mucci A, et al. Avolition-Apathy and White Matter Connectivity in Schizophrenia: Reduced Fractional Anisotropy Between Amygdala and Insular Cortex. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(1):55-65.
129. Bortolon C, Macgregor A, Capdevielle D, Raffard S. Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia*. 2018;118(Pt B):22-33.
130. Shukla DK, Chiappelli JJ, Sampath H, et al. Aberrant Frontostriatal Connectivity in Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019;45(5):1051-1059.
131. Tu PC, Hsieh JC, Li CT, Bai YM, Su TP. Cortico-striatal disconnection within the cingulo-opercular network in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analysis: a resting fMRI study. *Neuroimage*. 2012;59(1):238-247.
132. Abram SV, Wisner KM, Fox JM, et al. Fronto-temporal connectivity predicts cognitive empathy deficits and experiential negative symptoms in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(3):1111-1124.
133. Giordano GM, Stanziano M, Papa M, et al. Functional connectivity of the ventral tegmental area and avolition in subjects with schizophrenia: a resting state functional MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(5):589-602.

134. Wang Y, Liu WH, Li Z, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in individuals with high social anhedonia. *Psychol Med.* 2016;46(1):125-135.
135. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S, et al. Ventral Striatal Activation During Reward Processing in Psychosis: A Neurofunctional Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1243-1251.
136. Kirschner M, Hager OM, Bischof M, et al. Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia [published correction appears in J Psychiatry Neurosci. 2017 Mar;42(2):102]. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41(3):152-161.
137. Moran EK, Culbreth AJ, Kandala S, Barch DM. From neuroimaging to daily functioning: A multimethod analysis of reward anticipation in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2019;128(7):723-734.
138. Simon JJ, Biller A, Walther S, et al. Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophr Res.* 2010;118(1-3):154-161.
139. Stepien M, Manoliu A, Kubli R, et al. Investigating the association of ventral and dorsal striatal dysfunction during reward anticipation with negative symptoms in patients with schizophrenia and healthy individuals. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198215. Published 2018 Jun 18.
140. Waltz JA, Schweitzer JB, Ross TJ, et al. Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(12):2427-2439.
141. Arrondo G, Segarra N, Metastasio A, et al. Reduction in ventral striatal activity when anticipating a reward in depression and schizophrenia: a replicated cross-diagnostic finding. *Front Psychol.* 2015;6:1280. Published 2015 Aug 26.

142. Dowd EC, Barch DM. Pavlovian reward prediction and receipt in schizophrenia: relationship to anhedonia. *PLoS One*. 2012;7(5):e35622.
143. Mucci A, Dima D, Soricelli A, et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med*. 2015;45(8):1765-1778.
144. Ehrlich S, Yendiki A, Greve DN, et al. Striatal function in relation to negative symptoms in schizophrenia. *Psychol Med*. 2012;42(2):267-282.
145. Chung YS, Barch DM. Frontal-striatum dysfunction during reward processing: Relationships to amotivation in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(3):453-469.
146. Dowd EC, Frank MJ, Collins A, Gold JM, Barch DM. Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1(5):460-473.
147. Park IH, Chun JW, Park HJ, et al. Altered cingulo-striatal function underlies reward drive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):229-236.
148. Waltz JA, Kasanova Z, Ross TJ, et al. The roles of reward, default, and executive control networks in set-shifting impairments in schizophrenia. *PLoS One*. 2013;8(2):e57257.
149. Waltz JA, Xu Z, Brown EC, Ruiz RR, Frank MJ, Gold JM. Motivational Deficits in Schizophrenia Are Associated With Reduced Differentiation Between Gain and Loss-Avoidance Feedback in the Striatum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(3):239-247.

150. Sanz JH, Karlsgodt KH, Bearden CE, et al. Symptomatic and functional correlates of regional brain physiology during working memory processing in patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009;173(3):177-182.
151. Vogel T, Smieskova R, Schmidt A, et al. Increased superior frontal gyrus activation during working memory processing in psychosis: Significant relation to cumulative antipsychotic medication and to negative symptoms. *Schizophr Res.* 2016;175(1-3):20-26.
152. Liemburg EJ, Dlabac-De Lange JJ, Bais L, et al. Neural correlates of planning performance in patients with schizophrenia--relationship with apathy. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):367-375.
153. Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA, et al. Neural Correlates of Schizophrenia Negative Symptoms: Distinct Subtypes Impact Dissociable Brain Circuits. *Mol Neuropsychiatry.* 2015;1(4):191-200.
154. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):645-692.
155. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(7):660-669.
156. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci.* 2002;22(9):3708-3719.
157. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature.* 1997;385(6617):634-636.

158. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15(7):264-270.
159. Pogarell O, Koch W, Karch S, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45 Suppl 1:S36-S41.
160. Voruganti LN, Awad AG. Subjective and behavioural consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia--findings from an in vivo SPECT study. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):179-186.
161. Mathieu P, Lemoine P, Szeszak M, Greffe J, Gros N, Echassoux C. Homovanillic acid (HVA) urinary excretion and day/night rhythm of chronic schizophrenic patients. Preliminary observations. *Encephale.* 1985;11(5):199-202.
162. Ribeyre JM, Lesieur P, Varoquaux O, Dollfus S, Pays M, Petit M. A comparison of plasma homovanillic acid in the deficit and nondéficit subtypes of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1994;36(4):230-236.
163. Thibaut F, Ribeyre JM, Dourmap N, Ménard JF, Dollfus S, Petit M. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid measurements in deficit and nondéficit forms of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;43(1):24-30.
164. Van Kammen DP, Mann LS, Sternberg DE, et al. Dopamine-beta-hydroxylase activity and homovanillic acid in spinal fluid of schizophrenics with brain atrophy. *Science.* 1983;220(4600):974-977.
165. Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, et al. Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. *Biol Psychiatry.* 1995;38(1):50-56.
166. De Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J. Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with

- schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):1019-1020.
167. Heinz A, Knable MB, Coppola R, et al. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients [published correction appears in *Schizophr Res* 1998 Nov 9;34(1-2):121]. *Schizophr Res*. 1998;31(1):19-26.
168. De Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):303-309.
169. Fervaha G, Caravaggio F, Mamo DC, et al. Lack of association between dopaminergic antagonism and negative symptoms in schizophrenia: a positron emission tomography dopamine D2/3 receptor occupancy study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(21-22):3803-3813.
170. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:69-108.
171. Lejeune, A., Lemey, C., Berruiguet, S., Walter, M. Neurobiologie de la schizophrénie : avancées dans le modèle glutamatergique. *French Journal of Psychiatry*, Volume 1, Supplement 2, 2019.
172. Neeman G, Blararu M, Bloch B, et al. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1738-1740.

173. Sumiyoshi T, Anil AE, Jin D, Jayathilake K, Lee M, Meltzer HY. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(1):1-8.
174. Soares JC, Innis RB. Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;46(5):600-615.
175. Pickar D, Breier A, Hsiao JK, et al. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(7):641-648.
176. Frankle WG, Lombardo I, Kegeles LS, et al. Serotonin 1A receptor availability in patients with schizophrenia and schizo-affective disorder: a positron emission tomography imaging study with [11C]WAY 100635. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;189(2):155-164.
177. Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP, et al. Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(6):514-520.
178. Yasuno F, Suhara T, Ichimiya T, Takano A, Ando T, Okubo Y. Decreased 5-HT1A receptor binding in amygdala of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004;55(5):439-444.
179. Cassano P, Fava M. Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16(1):15-25.
180. Demireva EY, Suri D, Morelli E, et al. 5-HT2C receptor blockade reverses SSRI-associated basal ganglia dysfunction and potentiates therapeutic efficacy. *Mol Psychiatry.* 2020;25(12):3304-3321.

181. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(5):913-922.
182. Scarr E, Cowie TF, Kanellakis S, Sundram S, Pantelis C, Dean B. Decreased cortical muscarinic receptors define a subgroup of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009;14(11):1017-1023.
183. Severance EG, Yolken RH. Novel alpha7 nicotinic receptor isoforms and deficient cholinergic transcription in schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2008;7(1):37-45.
184. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1474-1486.
185. D'Souza DC, Esterlis I, Carbuto M, et al. Lower $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptor availability in smokers with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):326-334.
186. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, Musso F, Mobascher A, Winterer G. Nicotinic acetylcholine receptor expression on B-lymphoblasts of healthy versus schizophrenic subjects stratified for smoking: [3H]-nicotine binding is decreased in schizophrenia and correlates with negative symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(5):587-595.
187. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45(3):204-206.
188. Smith RC, Singh A, Infante M, Khandat A, Kloos A. Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(3):479-497.

189. Ceccarini J, De Hert M, Van Winkel R, et al. Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2013;79:304-312.
190. Coulston CM, Perdices M, Henderson AF, Malhi GS. Cannabinoids for the treatment of schizophrenia? A balanced neurochemical framework for both adverse and therapeutic effects of cannabis use. *Schizophr Res Treatment*. 2011;2011:501726.
191. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):13-21.
192. Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, et al. Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):201-206.
193. Mach C, Dollfus S. Symptômes négatifs de la schizophrénie: une revue des instruments d'évaluation [Scale for assessing negative symptoms in schizophrenia: A systematic review]. *Encephale*. 2016;42(2):165-171.
194. Weiser M, Garibaldi G. Quantifying motivational deficits and apathy: a review of the literature. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(8):1060-1081.
195. Tatsumi K, Kirkpatrick B, Strauss GP, Opler M. The brief negative symptom scale in translation: A review of psychometric properties and beyond. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;33:36-44.
196. Adida M, Azorin JM, Belzeaux R, Fakra E. Symptômes négatifs: clinique et psychométrie [Negative symptoms: clinical and psychometric aspects]. *Encephale*. 2015;41(6 Suppl 1):6S15-6S17.

197. Strauss GP, Keller WR, Buchanan RW, et al. Next-generation negative symptom assessment for clinical trials: validation of the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):88-92.
198. Strauss GP, Gold JM. A Psychometric Comparison of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms and the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1384-1394.
199. Faerden A, Nesvåg R, Barrett EA, et al. Assessing apathy: the use of the Apathy Evaluation Scale in first episode psychosis. *Eur Psychiatry.* 2008;23(1):33-39.
200. Engel M, Lincoln TM. Concordance of self- and observer-rated motivation and pleasure in patients with negative symptoms and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2017;247:1-5.
201. Llerena K, Park SG, McCarthy JM, Couture SM, Bennett ME, Blanchard JJ. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry.* 2013;54(5):568-574.
202. Eisen SV, Dickey B, Sederer LI. A self-report symptom and problem rating scale to increase inpatients' involvement in treatment. *Psychiatr Serv.* 2000;51(3):349-353.
203. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):571-578.
204. Dollfus S, Delouche C, Hervochon C, et al. Specificity and sensitivity of the Self-assessment of Negative Symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;211:51-55.
205. Hervochon C, Bourgeois V, Rotharmel M, et al. Validation de la version française de l'échelle autoévaluation des symptômes négatifs (SNS) [Validation of

- the French version of the self-evaluation of negative symptoms (SNS)]. *Encephale*. 2018;44(6):512-516.
206. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*. 1976;85(4):374-382.
207. Favrod J, Ernst F, Giuliani F, Bonsack C. Validation française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir [Validation of the Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) in a French-speaking environment]. *Encephale*. 2009;35(3):241-248.
208. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):259-273. doi:10.1093/schbul/sbj009
209. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th ed.). *Cambridge University Press*, 2013.
210. Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(6):329-338.
211. Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):5-25.
212. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):892-899.
213. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.

214. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-796.
215. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-610.
216. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(1):20-26.
217. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):751-760.
218. Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, et al. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):88-93.
219. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639.
220. Möller HJ. Amisulpride: a review of its efficacy in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;400:17-22.
221. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by

- persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry*. 1997;171:564-568.
222. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(5):319-327.
223. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(3):368-379.
224. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):36-45.
225. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):3-14.
226. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Mar 18;389(10074):1102]. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113.
227. Galling B, Roldán A, Hagi K, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1):77-89.

228. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017 Sep;77(13):1423-1459.
229. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(8):1556-1571.
230. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res*. 2013;147(2-3):241-252.
231. Sabe M, Kirschner M, Kaiser S. Prodopaminergic Drugs for Treating the Negative Symptoms of Schizophrenia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):658-664.
232. Lasser RA, Dirks B, Nasrallah H, et al. Adjunctive lisdexamfetamine dimesylate therapy in adult outpatients with predominant negative symptoms of schizophrenia: open-label and randomized-withdrawal phases. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(11):2140-2149.
233. Bobo WV, Woodward ND, Sim MY, Jayathilake K, Meltzer HY. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2011;130(1-3):106-113.
234. Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):855-861.
235. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(3):187-205.

236. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-886.
237. 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;80(1):85-97.
238. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis [published correction appears in *Br J Psychiatry*. 2011 Feb;198:159]. *Br J Psychiatry*. 2010;197(3):174-179.
239. Spina E, De Domenico P, Ruello C, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(4):281-285.
240. Hayashi T, Yokota N, Takahashi 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;12(4):199-205.
241. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(7):543-558.
242. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(10):859-885.
243. Heringa SM, Begemann MJ, Goverde AJ, Sommer IE. Sex hormones and oxytocin augmentation strategies in schizophrenia: A quantitative review. *Schizophr Res*. 2015;168(3):603-613.

244. Adams DH, Zhang L, Millen BA, Kinon BJ, Gomez JC. Pomaglometad Methionil (LY2140023 Monohydrate) and Aripiprazole in Patients with Schizophrenia: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind Comparison. *Schizophr Res Treatment*. 2014;2014:758212.
245. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):185-192.
246. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1593-1602.
247. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M, et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):e728-e734.
248. Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, et al. Bitopertin in Negative Symptoms of Schizophrenia-Results From the Phase III FlashLyte and DayLyte Studies. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):8-16.
249. Okuyama Y, Oya K, Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of topiramate-augmentation therapy for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:3221-3236. Published 2016 Dec 15.
250. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):1003-1011.

251. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(6):185-194.
252. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1143-1149.
253. Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med*. 2016;46(9):1909-1921.
254. Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010;24(4):303-317.
255. Koola MM, Looney SW, Hong H, Pillai A, Hou W. Meta-analysis of randomized controlled trials of galantamine in schizophrenia: significant cognitive enhancement. *Psychiatry Res*. 2020;291:113285.
256. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1040-1047.
257. Keefe RS, Meltzer HA, Dgetluck N, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Encenicline, an $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, as a Treatment for Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(13):3053-3060.
258. Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC, et al. A randomized exploratory trial of an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):968-975.

259. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1033-1039.
260. Umbricht D, Keefe RS, Murray S, et al. A randomized, placebo-controlled study investigating the nicotinic $\alpha 7$ agonist, RG3487, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1568-1577.
261. Arnold DS, Rosse RB, Dickinson D, Benham R, Deutsch SI, Nelson MW. Adjuvant therapeutic effects of galantamine on apathy in a schizophrenia patient. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1723-1724.
262. Hayes E, Gavrilidis E, Kulkarni J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:540273.
263. Kulkarni J, de Castella A, Headey B, et al. Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy?. *Schizophr Res*. 2011;125(2-3):278-283.
264. Khodaie-Ardakani MR, Khosravi M, Zarinfard R, et al. A Placebo-Controlled Study of Raloxifene Added to Risperidone in Men with Chronic Schizophrenia. *Acta Med Iran*. 2015;53(6):337-345.
265. Williams DR, Bürkner PC. Effects of intranasal oxytocin on symptoms of schizophrenia: A multivariate Bayesian meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;75:141-151.
266. Hagan RM, Kilpatrick GJ, Tyers MB. Interactions between 5-HT₃ receptors and cerebral dopamine function: implications for the treatment of schizophrenia and psychoactive substance abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(1 Suppl):S68-S75.

267. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromolecular Med.* 2014;16(1):61-69.
268. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olié H Iôo JP, Krebs MO. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale.* 2004;30(2):109-118.
269. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(4):414-419.
270. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1230-1241.
271. Zheng W, Cai DB, Yang XH, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2017;92:139-146.
272. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):483-491.
273. Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):374-381.
274. Chen X, Hong Y, Zheng P. Efficacy and safety of extract of Ginkgo biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2015;228(1):121-127.

275. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-378.
276. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93.
277. Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2):85-90.
278. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-1901.
279. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 2003;126(Pt 12):2609-2615.
280. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation?. *Brain Stimul*. 2009;2(4):241-245.
281. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil*. 2011;21(5):602-617.
282. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;108(1-3):11-24.
283. He H, Lu J, Yang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(5):716-724.

284. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;89:111-118.
285. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(4):411-418.
286. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry.* 2018;49:69-77.
287. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;197:34-44.
288. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2014;215(3):505-513.
289. Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression?. *Depress Anxiety.* 2015;32(3):182-192.
290. Bation R, Magnin C, Poulet E, Mondino M, Brunelin J. Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia-A double-blind, sham-controlled pilot study. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):10. Published 2021 Feb 12.
291. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia [published correction appears in *Am J Psychiatry.* 2012 Dec 1;169(12):1321]. *Am J Psychiatry.* 2012;169(7):719-724.

292. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):260-266.
293. Kumar N, Vishnubhatla S, Wadhawan AN, Minhas S, Gupta P. A randomized, double blind, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul.* 2020;13(3):840-849.
294. Palm U, Keeser D, Hasan A, et al. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1253-1261.
295. Wagner E, Wobrock T, Kunze B, et al. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. *Schizophr Res.* 2019;208:370-376.
296. Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry.* 2015;77(11):979-988.
297. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-378.
298. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update

- (2014-2018) [published correction appears in *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1168-1169]. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528.
299. Lutgens D, Gariépy G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;210(5):324-332.
300. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2015;45(3):453-465.
301. Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):121-127.
302. Klingberg S, Wölwer W, Engel C, et al. Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study. *Schizophr Bull.* 2011;37 Suppl 2(Suppl 2):S98-S110.
303. Staring AB, Ter Huurne MA, van der Gaag M. Cognitive Behavioral Therapy for negative symptoms (CBT-n) in psychotic disorders: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2013;44(3):300-306.
304. Ekers D, Webster L, Van Straten A, Cuijpers P, Richards D, Gilbody S. Behavioural activation for depression; an update of meta-analysis of effectiveness and sub group analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e100100. Published 2014 Jun 17.
305. Choi KH, Jaekal E, Lee GY. Motivational and Behavioral Activation as an Adjunct to Psychiatric Rehabilitation for Mild to Moderate Negative Symptoms in Individuals with Schizophrenia: A Proof-of-Concept Pilot Study. *Front Psychol.* 2016;7:1759. Published 2016 Nov 14.

306. Mairs H, Lovell K, Campbell M, Keeley P. Development and pilot investigation of behavioral activation for negative symptoms. *Behav Modif.* 2011;35(5):486-506.
307. Favrod J, Nguyen A, Fankhauser C, et al. Positive Emotions Program for Schizophrenia (PEPS): a pilot intervention to reduce anhedonia and apathy. *BMC Psychiatry.* 2015;15:231. Published 2015 Sep 29.
308. Favrod J, Nguyen A, Chaix J, et al. Improving Pleasure and Motivation in Schizophrenia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Psychother Psychosom.* 2019;88(2):84-95.
309. Jansen JE, Gleeson J, Bendall S, Rice S, Alvarez-Jimenez M. Acceptance- and mindfulness-based interventions for persons with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020;215:25-37.
310. Johnson DP, Penn DL, Fredrickson BL, et al. A pilot study of loving-kindness meditation for the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):137-140.
311. Anthony WA, Liberman RP. The practice of psychiatric rehabilitation: historical, conceptual, and research base. *Schizophr Bull.* 1986;12(4):542-559.
312. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):213-222.
313. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):472-485.
314. Bowie CR, McGurk SR, Mausbach B, Patterson TL, Harvey PD. Combined cognitive remediation and functional skills training for schizophrenia: effects on

- cognition, functional competence, and real-world behavior. *Am J Psychiatry*. 2012;169(7):710-718.
315. Cella M, Bishara AJ, Medin E, Swan S, Reeder C, Wykes T. Identifying cognitive remediation change through computational modelling--effects on reinforcement learning in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1422-1432.
316. Farreny A, Aguado J, Ochoa S, Haro JM, Usall J. The role of negative symptoms in the context of cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;150(1):58-63.
317. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2017a;52:43-51.
318. Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, et al. Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2019;203:24-31.
319. Cella M, Stahl D, Morris S, Keefe RSE, Bell MD, Wykes T. Effects of cognitive remediation on negative symptoms dimensions: exploring the role of working memory [published online ahead of print, 2017 Sep 4]. *Psychol Med*. 2017b;47(15):1-9.
320. Sevy S, Lindenmayer JP, Khan A, Ljuri I, Kulsa MKC, Jones O. Differential improvement of negative-symptom subfactors after cognitive remediation in low-functioning individuals with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2019;19:100145. Published 2019 Apr 17.
321. Granholm EL, McQuaid JR, Holden JL. Cognitive-behavioral social skills training for schizophrenia: a practical treatment guide. *Guilford Press*, 2016.

322. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, van der Gaag M, Karyotaki E, MacBeth A. A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophr Bull.* 2018;44(3):475-491.
323. Roder V, Mueller DR, Brenner HD, Spaulding W. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the Treatment of Neurocognition, Social Cognition and Social Competency in Schizophrenia Patients. *Seattle, WA: Hogrefe & Huber, 2010.*
324. Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. *Schizophr Bull.* 2011;37 Suppl 2(Suppl 2):S71-S79.
325. Eack SM, Mesholam-Gately RI, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: results from a 2-year trial of Cognitive Enhancement Therapy. *Psychiatry Res.* 2013;209(1):21-26.
326. McQuaid JR, Granholm E, McClure FS, et al. Development of an integrated cognitive-behavioral and social skills training intervention for older patients with schizophrenia. *J Psychother Pract Res.* 2000;9(3):149-156.
327. Granholm E, Holden J, Link PC, McQuaid JR. Randomized clinical trial of cognitive behavioral social skills training for schizophrenia: improvement in functioning and experiential negative symptoms. *J Consult Clin Psychol.* 2014;82(6):1173-1185.
328. Velligan D, Maples N, Roberts DL, Medellin EM. Integrated psychosocial treatment for negative symptoms. *Am J Psychiatr Rehabil.* 2014;17:1-19.
329. Velligan DI, Roberts D, Mintz J, et al. A randomized pilot study of MOTivAtion and Enhancement (MOVE) Training for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;165(2-3):175-180.

330. Thonon B, Levaux MN, Della Libera C, Larøi F. Switch, a new intervention that targets motivational negative symptoms in people with schizophrenia: An uncontrolled pilot study. *J Clin Psychol.* 2020;76(10):1797-1806.
331. Jia R, Liang D, Yu J, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;293:113464.
332. Kwon M, Gang M, Oh K. Effect of the Group Music Therapy on Brain Wave, Behavior, and Cognitive Function among Patients with Chronic Schizophrenia. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2013;7(4):168-174.
333. Hannibal N, Pedersen IN, Hestbæk T, Sørensen TE, Munk-Jørgensen P. Schizophrenia and personality disorder patients' adherence to music therapy. *Nord J Psychiatry.* 2012;66(6):376-379.
334. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(3):308-315.
335. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(5):352-362.
336. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-131.
337. Herrera JJ, Fedynska S, Ghasem PR, et al. Neurochemical and behavioural indices of exercise reward are independent of exercise controllability. *Eur J Neurosci.* 2016;43(9):1190-1202.

338. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2017;43(3):546-556.
339. Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C, Kneegtering H, Bruins J, Castelein S. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019;279:295-305.
340. Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;62:13-20.

8. Annexes

Annexe 1. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS ;
Andreasen., 1983) (20)

	A B S E N T	D O U B T E R	L E S S E R	M O D E R A T E	I N T E N S E	S E R V E
1	0	1	2	3	4	5
2	0	1	2	3	4	5
3	0	1	2	3	4	5
4	0	1	2	3	4	5
5	0	1	2	3	4	5
6	0	1	2	3	4	5
7	0	1	2	3	4	5
8	0	1	2	3	4	5
9	0	1	2	3	4	5
10	0	1	2	3	4	5
11	0	1	2	3	4	5
12	0	1	2	3	4	5
13	0	1	2	3	4	5
14	0	1	2	3	4	5
15	0	1	2	3	4	5
16	0	1	2	3	4	5
17	0	1	2	3	4	5
18	0	1	2	3	4	5
19	0	1	2	3	4	5
20	0	1	2	3	4	5
21	0	1	2	3	4	5
22	0	1	2	3	4	5
23	0	1	2	3	4	5
24	0	1	2	3	4	5
25	0	1	2	3	4	5

Légende : L'apathie est évaluée par les items 14 à 16 et 18 à 21.

Annexe 2. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS ; Kay et al., 1987)
(46)

	A B S E N T	M I N I M E	L E G E R E	M O D E R E	M O D E R E / S E V E R E	S E V E R E	E X T R E M E	
1	Idées délirantes	1	2	3	4	5	6	7
2	Désorganisation conceptuelle	1	2	3	4	5	6	7
3	Comportement hallucinatoire	1	2	3	4	5	6	7
4	Excitation	1	2	3	4	5	6	7
5	Idées de grandeur	1	2	3	4	5	6	7
6	Méfiance/Persécution	1	2	3	4	5	6	7
7	Hostilité	1	2	3	4	5	6	7
8	Emoussement affectif	1	2	3	4	5	6	7
9	Retrait affectif	1	2	3	4	5	6	7
10	Mauvais contact	1	2	3	4	5	6	7
11	Repli social/Apathie	1	2	3	4	5	6	7
12	Difficultés d'abstraction	1	2	3	4	5	6	7
13	Absence de spontanéité et de fluidité de la conversation	1	2	3	4	5	6	7
14	Pensées stéréotypées	1	2	3	4	5	6	7
15	Préoccupations somatiques	1	2	3	4	5	6	7
16	Anxiété	1	2	3	4	5	6	7
17	Culpabilité	1	2	3	4	5	6	7
18	Tension	1	2	3	4	5	6	7
19	Maniérisme et trouble de la posture	1	2	3	4	5	6	7
20	Dépression	1	2	3	4	5	6	7
21	Ralentissement moteur	1	2	3	4	5	6	7
22	Non coopération	1	2	3	4	5	6	7
23	Contenu inhabituel de la pensée	1	2	3	4	5	6	7
24	Désorientation	1	2	3	4	5	6	7
25	Manque d'attention	1	2	3	4	5	6	7
26	Manque de jugement et de conscience de la maladie	1	2	3	4	5	6	7
27	Troubles de la volition	1	2	3	4	5	6	7
28	Mauvais contrôle pulsionnel	1	2	3	4	5	6	7
29	Préoccupation excessive de soi	1	2	3	4	5	6	7
30	Evitement social actif	1	2	3	4	5	6	7

Légende : L'apathie est évaluée par les items 9, 10, 11, 27.

Annexe 3. Brief Negative Symptom Scale (BNSS ; Kirkpatrick et al., 2011) (87)

0 : No impairment

1 : Very slight deficit

2 : Mild deficit

3 : Moderate deficit

4 : Moderately severe deficit

5 : Marked deficit

6 : Severe deficit

I. ANHEDONIA SUBSCALE

Item 1: Intensity of pleasure during activities

Item 2: Frequency of pleasure during activities

Probe Questions: Items 1 & 2

Social : *Who did you spend time with in the last week? What did you do? How did you feel when you were with him/her? How often did you spend time with them?*

Physical : *In the past week, was there something else that felt good physically—something you smelled, tasted, or felt? If yes: How did you feel when you did that? How often did you do that?*

Recreational : *What have you been doing for fun in the past week? How did you feel when you did that? How often did you enjoy doing that?*

Work and school : *Do you enjoy work (or school)? If yes: how much do you enjoy it? How often when you're working (or studying) do you enjoy it?*

Item 3: Intensity of expected pleasure from future activities

Probe Questions

If the subject did enjoy some activities over the past week: *You said you enjoyed (list activities above). Do you expect to do any of those again soon?*

If Yes: *How do you think you'll feel when you do that? Are you looking forward to it?*

If No: *Do you want to do that again? Is there something else you would enjoy doing? (If yes: How do you think you'll feel when you do that?)*

If the subject did not enjoy any activities in the past week: *Are there any activities that you are looking forward to? Is there anything else you'd look forward to doing?*

II. DISTRESS SUBSCALE

Item 4: Distress Probe Questions

What made you feel bad in the last week? Did anything happen that you didn't like? Did anything make you feel sad or depressed? Worried or anxious? Angry or irritated?

If nothing unpleasant happened: What has happened to you in the past that made you feel bad? How do you feel about that now?

III. ASOCIALITY SUBSCALE

Item 5: Asociality: Behavior

Asocial behavior can include:

- a) when in a social setting, engaging only superficial or brief exchanges, remaining aloof, or receding into the background
- b) having no one with whom he/she discusses personal matters
- c) lack of participation in events or activities with other people

Probe Questions

(Refer to the people identified in items 1 – 3) When you spent time with them, did you contact them or did they contact you? How often do you talk to them about private, personal things? Did you try to contact anyone else?

Item 6: Asociality: Internal Experience

Asocial internal experiences include:

- a) belief that close, intimate relationships are not important or valuable
- b) lack of interest in mutual caring and sharing with other people
- c) preference for non-social activities
- d) lack of loneliness even though isolated
- e) lack of interest in cooperating and working with others

Probe Questions

If involved in social activities: *Some people like to be by themselves; others like to be around other people. What do you prefer?*

Do you feel close to (the people discussed above)? Do you think about (people discussed above) much? Do you wish you were closer? Do you feel lonely sometimes?

If not involved in social activities: *Do you wish you had more contact with people? Do you think about that much? How do you feel about being alone much of the time? Are these relationships important to you?*

IV. AVOLITION SUBSCALE

Item 7: Avolition: behavior

Probe Questions

General: *Tell me how you spend your time. Do you spend much time just sitting, not doing anything in particular?*

Work and school:

If currently working or going to school:

How much time did you spend working (or in school or studying) this week? Do you get to there on your own? Do you wait for others to tell you what to do, or do you start the work (or schoolwork) yourself?

(If in a treatment program, and question is appropriate): Did you participate in group activities in your treatment program? If yes: Did someone encourage you to do that, or did you do it on your own?

If not currently working or going to school:

Have you looked for work or looked into taking classes in the past week? Did someone suggest it, or did you do that on your own? What are your goals?

If Yes: *What did you do?*

If No: *Why not? [Ask to distinguish opportunity from motivation]*

Recreation/hobbies/pastimes: *(Consider the information on recreational activities from items 1 – 3.) Do you spend much time watching TV? (If yes to last question: Are you interested in what you watch, or are you just passing the time?)*

Self-care: *How often have you showered/bathed over the past week? How often did you clean your {apartment, room, house}? Did someone need to remind you do this? Does someone else remind you to do those things? (If applicable): Have you needed to look for a place to live? What have you done about that?*

Item 8: Avolition: Internal Experience

Probe Questions

Work and school:

If currently working or going to school: *Is your job (or school) is important to you? Do you think about it much? Do you feel motivated about it?*

If not working or going to school: *Do you think about getting a job or going to school? Do you miss having a job (or going to school)?*

If Yes: *What did you do?*

If No: *Why not? [Ask to distinguish opportunity from motivation]*

Recreation/Hobbies/Pastimes: *What do you do in your free time? What hobbies do you have? Were you thinking about these this week?*

Self-care: *Did you feel motivated to take care of yourself this week? (If an explanation is needed: motivated about bathing, cleaning your home, taking care of your health, etc.)*

If Yes: *How so?*

V. BLUNTED AFFECT SUBSCALE

Items can be rated based on the responses to other questions during the interview.

Item 9: Facial expression

When rating facial expression, consider facial movements across all parts of the face, including in the eyes (e.g., raised brows), mouth (smiling or grimacing), and mid-face (e.g., wrinkled nose when disgusted). Severe deficit: Total or nearly total lack of facial expressions throughout the conversation.

Item 10: Vocal expression

One component of blunted affect is modulation of the voice, which includes variation in the speed, volume, and pitch of what is spoken. The content or amount of speech is not rated here.

Item 11: Expressive gestures

Expressive gestures include not only gestures made with the hands, but also those made with the head (e.g. nodding), shoulders (shrugging), and the trunk (e.g. leaning forward). Dyskinetic movements should not to be rated here.; may show only three or four gestures throughout entire conversation.

VI. ALOGIA SUBSCALE

There are no specific probes for the Alogia subscale; ratings are based on the responses to all questions during the interview.

Item 12: Quantity of speech

This item refers to the quantity of words spoken. Other speech abnormalities, such as disorganization, neologisms, or psychotic content are not rated here. For instance, a disorganized subject may produce a large quantity of speech and have a low (normal) score on this item.

Item 13: Spontaneous elaboration

This item rates the amount of information given beyond what is strictly necessary in order to respond to the interviewer's questions. Whether or not the subject's responses are appropriate is not considered, so elaboration in this sense can include

appropriate background information given to clarify an answer, irrelevant or unnecessary material, delusional or thought-disordered responses.

Légende : L'apathie est évaluée par les items 1 à 3 et 5 à 8.

**Annexe 4. Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS ;
Kring et al., 2013) (77)**

No impairment **Mild deficit** **Moderate deficit** **Moderately severe deficit** **Severe deficit**
0 **1** **2** **3** **4**

I. MOTIVATION AND PLEASURE (MAP): SOCIAL ITEMS

1. Motivation for Close Family/Spouse/Partner Relationships: **Item 1.** _____
2. Motivation for Close Friendships/Romantic Relationships: **Item 2.** _____
3. Frequency of Pleasurable Social Activities - Past Week: **Item 3.** _____
4. Frequency of Expected Pleasurable Social Activities – Next Week: **Item 4.** _____

II. MOTIVATION AND PLEASURE (MAP): WORK AND SCHOOL ITEMS

5. Motivation for Work and School Activities: **Item 5.** _____
6. Expected Pleasurable Work and School Activities – Next Week: **Item 6.** _____

III. MOTIVATION AND PLEASURE (MAP): RECREATION ITEMS

7. Motivation for Recreational Activities: **Item 7.** _____
8. Frequency of Pleasurable Recreational Activities - Past Week: **Item 8.** _____
9. Frequency of Expected Pleasure from Recreational Activities – Next Week: **Item 9.** _____

MAP total score: _____

IV. EXPRESSION (EXP) ITEMS

10. Facial Expression: **Item 10.** _____
11. Vocal Expression: **Item 11.** _____
12. Expressive Gestures: **Item 12.** _____
13. Quantity of Speech **Item 13.** _____

EXP total score: _____

Légende : **L'apathie** est évaluée par les items 1 à 9.

Annexe 5. Apathy Evaluation Scale (AES ; Marin et al., 1991). Version destinée au clinicien. (38)

Rate each item based on an interview of the subject. The interview should begin with a description of the subject's interest, activities and daily routine. Base your ratings on both verbal and non-verbal information. Ratings should be based on the past 4 weeks. For each item ratings should be judged:

Not at All Characteristic 1	Slightly Characteristic 2	Somewhat Characteristic 3	A Lot Characteristic 4
<input type="checkbox"/> 1. S/he is interested in things.			+ C Q
<input type="checkbox"/> 2. S/he gets things done during the day.			+ B Q
<input type="checkbox"/> 3. Getting things started on his/her own is important to her/him.			+ C SE
<input type="checkbox"/> 4. S/he is interested in having new experiences.			+ C Q
<input type="checkbox"/> 5. S/he is interested in learning new things.			+ C Q
<input type="checkbox"/> 6. S/he puts little effort into anything.			- B
<input type="checkbox"/> 7. S/he approaches life with intensity.			+ E
<input type="checkbox"/> 8. Seeing a job through to the end is important to her/him.			+ C SE
<input type="checkbox"/> 9. He/she spends time doing things that interest her/him.			+ B
<input type="checkbox"/> 10. Someone has to tell her/him what to do each day.			- B
<input type="checkbox"/> 11. S/he is less concerned about his/her problems than her/him should be.			- C
<input type="checkbox"/> 12. S/he has friends.			+ B Q
<input type="checkbox"/> 13. Getting together with friends is important to her/him.			+ C SE
<input type="checkbox"/> 14. When something good happens, he/she gets excited.			+ E
<input type="checkbox"/> 15. S/he has an accurate understanding of her/him problems.			+ O
<input type="checkbox"/> 16. Getting things done during the day is important to her/him.			+ C SE
<input type="checkbox"/> 17. S/he has initiative.			+ O
<input type="checkbox"/> 18. S/he has motivation.			+ O

Note: Items that have positive versus negative syntax are identified by +/- . Type of item: C = cognitive; B = behavior; E = emotional; O = other. The definitions of self-evaluation (SE) and quantifiable (Q) items are discussed in the administration guidelines [see Syllabus]. (Marin, 1991 [see References]) For self-rated and informant-rated versions of AES, the response options are Not at all true, Slightly true, etc.

Annexe 6. Lille Apathy Rating Scale (LARS ; Sockeel et al., 2006) ; 7 domaines validés dans la schizophrénie (47)

Centres d'intérêts

- Qu'est- ce qui vous intéresse ? Qu'est- ce que vous aimez bien faire pour vous occuper ?

Délai de réponse

Pas de réponse	2
Réponse après incitation	1
Réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
Réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
Réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre d'activités citées

Aucune ou une seule	1
plusieurs	0
Regrets de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites vous....(premier centre d'intérêt cité ci-dessus) ?

Moins d'une fois/semaine	1
1 ou plusieurs fois/semaine	0
Regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1

Prise d'initiatives

- En général, est ce que vous faites les choses de vous même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer ?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer ?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est ce que vous y pensez de vous même ou est ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe ?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut il vous le demander ?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais spontanément	-1

intérêt pour la nouveauté

- Est ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle émission de TV ou un nouveau livre ?)

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir un endroit que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est ce que vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

Efforts volontaires - Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est ce que c'est difficile ?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est ce que vous essayer d'autres solutions ?

Non, j'abandonne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est ce que vous continuez jusqu'au bout ou est ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner ?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est ce que vous le recherchez ?

Si je ne retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est ce que vous êtes facilement ému, touché ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est ce que vous riez facilement ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

Vie sociale et comportement social

- Est ce que vous avez des amis ?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus	1	<input type="checkbox"/>
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, et cela compte pour moi	-1	

- Quand vous les rencontrez, est ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est ce que c'est plutôt une obligation ?

Non, c'est plutôt une contrainte	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'y prends plaisir	-1

- Dans la conversation, est ce que vous prenez facilement la parole ou est ce plutôt les autres qui vous parlent en premier ?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je prends facilement la parole	-1

- Lors d'une discussion, est ce que vous donnez facilement votre avis ou est ce que vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres ?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je donne facilement mon opinion	-1

Capacités d'auto-critique

- Quand vous avez terminé quelque chose, vous arrive t'il de faire le bilan, de penser à ce qui va et à ce qui ne va pas ?

Non, je n'y pense pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais le bilan	-1

- Après avoir pris une décision, est ce qu'il vous arrive de penser que vous avez fait un mauvais choix ?

Non, je suis satisfait des choix que je fais	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je regrette parfois certains choix	-1

- Quand vous avez été désagréable avec quelqu'un, est ce qu'il vous arrive de le regretter ?

Non, cela m'est égal	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis déçu de moi-même	-1

- Dans une discussion, si à u moment vous vous rendez compte que vous avez tort, est ce que vous êtes prêt à l'admettre, au moins pour vous même ?

Non, je ne pense pas avoir tort	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je l'admets	-1

Domaines		Scores									
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Centres d'intérêt	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Prise d'initiative	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Intérêt pour la nouveauté	INO	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Efforts volontaires	EV	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Intensité des émotions	IE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Vie sociale	VS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Capacité d'autocritique	CA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci dessous (facteurs obtenus dans la version validée de la LARS dans la schizophrénie).

Facteurs et formules de calcul		Scores									
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Nouveauté et Vie sociale (INO + VS)/2	NVS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Implication comportementale (INI + EV) / 2	IC	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Implication émotionnelle (IE)	IE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
Capacités de jugement (INT + CA) / 2	CJ	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	

Annexe 7. Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR ; Llerena et al., 2013) (201)

Item	Anchors
Social pleasure	
1. In the past week, what is the <i>most</i> pleasure you experienced from being with other people?	0 (no pleasure)–4 (extreme pleasure)
2. In the past week, <i>how often</i> have you experienced pleasure from being with other people?	0 (not at all)–4 (very often)
3. Looking ahead to being with other people <i>in the next few weeks</i> , how much pleasure do you expect you will experience from being with others?	0 (no pleasure)–4 (extreme pleasure)
Recreational or work pleasure	
4. In the past week, what is the <i>most</i> pleasure you experienced from hobbies, recreation, or from work?	0 (no pleasure)–4 (extreme pleasure)
5. In the past week, <i>how often</i> have you experienced pleasure from hobbies, recreation, or from work?	0 (not at all)–4 (very often)
6. Looking ahead to the <i>next few weeks</i> , how much pleasure do you expect you will experience from your hobbies, recreation, or work?	0 (no pleasure)–4 (extreme pleasure)
Feelings and motivations about close, caring relationships	
7. When it comes to close relationships with your <i>family members</i> , how important have these relationships been to you over the past week?	0 (not at all important to me)–4 (extremely important to me)
8. When it comes to having a close relationship with a <i>romantic partner</i> , how important has this type of relationship been to you over the past week?	0 (not at all important to me)–4 (extremely important to me)
9. When it comes to close relationships with your <i>friends</i> , how important have these relationships been to you over the past week?	0 (not at all important to me)–4 (extremely important to me)
Motivation and effort to engage in activities	
10. In the past week how <i>motivated</i> have you been to be around other people and do things with them?	0 (not at all motivated)–4 (very motivated)
11. In the past week how much <i>effort</i> have you made to actually do things with other people?	0 (no effort)–4 (very much effort)
12. In the past week how <i>motivated</i> have you been to go to work or school or look for a job or class to take?	0 (not at all motivated)–4 (very motivated)
13. In the past week how much <i>effort</i> have you made to do things at work or school? (If you are not working going to school, how much effort have you made to look for a job or go to school.)	0 (no effort)–4 (very much effort)
14. In the past week how <i>motivated</i> have you been to do hobbies or other recreational activities?	0 (not at all motivated)–4 (very motivated)
15. In the past week how much <i>effort</i> have you made to actually do any hobbies or recreational activities?	0 (no effort)–4 (very much effort)

Annexe 8. Self-Evaluation of Negative Symptoms (SNS ; Dollfus et al., 2016) (203)

Pour chaque affirmation, indiquer ce qui correspond le mieux à votre état actuel (en vous basant sur la semaine écoulée) en plaçant une croix dans la case correspondante.

	Complètement D'accord	Un peu d'accord	Pas du tout d'accord
1. Je préfère être seul(e) dans mon coin			
2. Je suis mieux quand je suis seul(e) car je me sens mal à l'aise avec une personne proche			
3. Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien			
4. Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s (courriels, téléphone, ou SMS etc...)			
5. On me dit que je parais ni triste ni gai(e) et que je ne me mets pas souvent en colère			
6. Il y a plein de choses gaies ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné(e)			
7. Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gaie ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire			
8. Il est difficile pour une personne de connaître mes émotions			
9. Je n'ai pas autant à raconter que la plupart des gens			
10. Parler me demande 10 fois plus d'efforts que la majorité des gens			
11. On me fait souvent remarquer que je parle peu			
12. Avec les amis et les proches, j'ai envie de dire des choses mais ça ne sort pas			
13. Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés			
14. C'est dur de rester très régulier(e) dans les activités de tous les jours			
15. Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie			
16. Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie			
17. Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres			
18. J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au cours des activités que je choisis			
19. Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir			
20. Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt			

Cotation destinée à l'évaluateur : reporter la cotation du patient pour calculer le score total

Score 2 : pour complètement d'accord

Score 1 : pour un peu d'accord

Score 0 : pour pas du tout d'accord

Sous-score Retrait social :	/ ____ / (somme items 1 à 4)
Sous-score Diminution du ressenti émotionnel :	/ ____ / (somme items 5 à 8)
Sous-score Alogie :	/ ____ / (somme items 9 à 12)
Sous-score Avolition :	/ ____ / (somme items 13 à 16)
Sous-score Anhédonie :	/ ____ / (somme items 17 à 20)
Score total :	/ ____ / (somme items)

Légende : L'apathie est évaluée par les items 1 à 4 et 13 à 20.

AUTEUR :

Nom : Garcia

Prénom : Maxime

Date de soutenance : 18 octobre 2021

Titre de la thèse : Prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie : Revue de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Psychiatrie*

DES + spécialité : *Psychiatrie*

Mots-clés : Apathie, symptômes négatifs, schizophrénie, physiopathologie, échelles d'évaluation, traitements pharmacologiques, neurostimulation, psychothérapies

Résumé : Contexte : L'apathie constitue l'une des deux dimensions des symptômes négatifs de la schizophrénie. Malgré son hétérogénéité évolutive, elle est fréquente, présente à tous les stades de la maladie et entraîne un retentissement délétère sur le fonctionnement général en vie quotidienne. L'objectif de ce travail a été de proposer un état des lieux des connaissances concernant la prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie.

Méthode: Une revue de la littérature a été réalisée sur la description clinique, la physiopathologie, les échelles d'évaluation et les traitements de l'apathie dans la schizophrénie.

Résultats: L'apathie est un syndrome comportemental d'origine multidimensionnelle caractérisé par une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts. Elle comprend les symptômes d'avolition, d'anhédonie (consommatoire ou anticipatoire) et d'asocialité. Au niveau physiopathologique, l'apathie est corrélée à des troubles motivationnels, neurocognitifs et psychologiques liés à des altérations des circuits striato-préfrontaux impliquant une hypodopaminergie modulée par divers neurotransmetteurs et neuropeptides (glutamate, sérotonine, noradrénaline, acétylcholine, ocytocine). Concernant les échelles d'évaluation, seules l'AES (*Apathy Evaluation Scale*) et la LARS (*Lille Apathy Rating Scale*) permettent une mesure spécifique et multidimensionnelle de l'apathie. Au niveau thérapeutique, l'apathie a rarement été spécifiquement étudiée. Il n'existe aucun traitement pharmacologique de référence. La stimulation magnétique transcrânienne répétée a montré des résultats prometteurs sur la symptomatologie négative globale mais les protocoles thérapeutiques sont à optimiser. Les psychothérapies ciblant l'apathie sont récentes et encore trop peu validées mais ont montré des résultats encourageants, que ce soit la thérapie cognitive des croyances dysfonctionnelles, le programme PEPS visant le déficit d'anticipation du plaisir ou encore le programme intégratif MOVE.

Conclusion: Il n'existe aucun traitement efficace sur l'apathie dans la schizophrénie, certainement par manque de considération de l'hétérogénéité des symptômes négatifs.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Monsieur le Docteur Charles-Édouard NOTREDAME

Directeur de thèse : Madame le Docteur Inès SUISSE DE SAINTE CLAIRE