

Symptômes négatifs : quels antipsychotiques ?

Negative symptoms: which antipsychotics?

M. Maurel^{a*}, R. Belzeaux^a, M. Adida^a, J.-M. Azorin^a

^aSHU Psychiatrie adultes, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

MOTS-CLÉS

Schizophrénie ;
Symptômes négatifs
primaires ;
Symptômes négatifs
secondaires ;
Antipsychotiques
de première
génération ;
Antipsychotiques
de seconde
génération

KEYWORDS

Schizophrenia;
Primary negative
symptoms;
Secondary negative
symptoms;
First generation
antipsychotics;
Second generation
antipsychotics

Résumé Le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie est un enjeu majeur pour le pronostic fonctionnel et social de la maladie, qu'ils sont les premiers à affecter. Les antipsychotiques de première et de seconde génération permettent une réduction de l'ensemble des symptômes négatifs. L'espoir d'agir directement sur les symptômes négatifs primaires grâce à ces antipsychotiques n'est pas soutenu par la littérature. En revanche, l'efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération est démontrée sur les symptômes négatifs secondaires.

© L'Encéphale, Paris, 2015. Tous droits réservés.

Abstract Treating negative symptoms of schizophrenia is a major issue and a challenge for the functional and social prognosis of the disease, to which they are closely linked. First- and second-generation antipsychotics allow a reduction of all negative symptoms. The hope of acting directly on primary negative symptoms with any antipsychotic is not supported by the literature. However, the effectiveness of first- and second-generation antipsychotics is demonstrated on secondary negative symptoms.

© L'Encéphale, Paris, 2015. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : muriele.maurel@ap-hm.fr (M. Maurel).

Introduction

Le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, en d'autres termes le traitement du syndrome déficitaire de la maladie schizophrénique est un enjeu majeur pour le pronostic fonctionnel des patients.

Ces symptômes négatifs se définissent d'une façon générale comme une réduction, ou une absence de comportements, normalement présents chez des personnes indemnes.

Ils regroupent un ensemble de manifestations observables communes qui répondent à différentes étiologies, étiologies multiples qui peuvent s'ajouter et se potentialiser. La principale distinction se fait entre symptômes négatifs primaires, liés au processus schizophrénique lui-même et symptômes négatifs secondaires tels ceux, par exemple, attribués jusqu'à présent de façon traditionnelle aux effets secondaires neurologiques et psychiques des antipsychotiques de première génération, ou encore ceux liés à des symptômes dépressifs concomitants, ou encore aux éléments productifs.

L'apparition des antipsychotiques de seconde génération a suscité de nombreux espoirs sur la possibilité d'intervenir sur les symptômes négatifs primaires de la schizophrénie.

Il s'avère aujourd'hui que les antipsychotiques, toutes générations confondues, n'ont pas fait la preuve d'une action quelconque sur ces symptômes négatifs primaires. Plus encore, la supériorité d'une génération sur l'autre dans le traitement des symptômes négatifs secondaires n'est pas établie. Même si certaines molécules de deuxième génération ont quelques arguments, cliniques et neuropharmacologiques, en leur faveur, ils restent peu robustes.

Symptômes négatifs de la schizophrénie

Ils se définissent au sens large comme un déficit ou une absence de comportements normalement présents dans la population générale [1]. Ils correspondent en pratique à un repli social, une réduction de la réponse émotionnelle, un défaut d'intérêt, une vie sociale pauvre, ainsi qu'un défaut de motivation [1].

Le nouveau DSM 5, met en exergue deux dimensions : les déficits de l'expression et ceux de la motivation [2]. De façon concrète, les premiers comprennent la réduction de l'expression faciale, des modulations de la voix et des gestes ; les seconds le défaut de motivation pour les actes quotidiens de la vie et les relations interpersonnelles [3].

Ces symptômes négatifs sont associés de façon générale à des troubles cognitifs, une qualité de vie altérée et un pronostic péjoratif [4]. Ils persistent plus longtemps, et sont plus difficiles à traiter que les autres symptômes de la schizophrénie [5, 6].

Les symptômes négatifs sont donc un point clé du traitement de la schizophrénie, que l'on considère que ce terme se réfère au noyau pathologique de la maladie, ou de façon plus observationnelle à un ensemble de symptômes statistiquement liés à un pronostic de mauvaise qualité.

Une distinction clinique entre symptômes négatifs primaires et secondaires est périlleuse tant les intrications sont nombreuses, et la question est aujourd'hui encore sans réponse nette.

De façon schématique, les symptômes négatifs primaires sont liés à la maladie schizophrénique en elle-même, les symptômes négatifs secondaires sont liés à l'une des conditions suivantes : secondaires à des symptômes productifs de la maladie, à leurs conséquences ou à leur traitement. Ces symptômes négatifs sont donc un ensemble de manifestations communes, issues de facteurs environnementaux, de facteurs iatrogènes, de symptômes dépressifs, de symptômes positifs, et de symptômes négatifs primaires.

Le retrait social est une facile illustration de ces liens. Il peut être lié à un défaut de motivation pour les relations sociales (symptôme négatif primaire, iatrogénie) ou à des croyances délirantes sur le danger représenté par autrui (secondaire à des symptômes positifs), conduisant à une réduction des interactions sociales (facteur environnemental favorisant les symptômes dépressifs), le traitement médicamenteux antipsychotique peut accentuer les symptômes de la lignée dépressive, ainsi que l'apragmatisme. Ainsi, des étiologies différentes concourent à un même phénomène observable : le retrait social.

Les différents instruments de mesure de ces symptômes négatifs ne permettent que de les observer, sans autoriser d'attribution causale. Parmi ces instruments de mesure, les plus usuels sont la sous échelle négative de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) [7], la SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*) [8], la NSA-16 (*Negative Symptom Assessment*) [9], la BNSS (*Brief Negative Symptom Scale*) [10]. Aucune d'entre elles ne prétend discriminer le caractère primaire ou secondaire des symptômes négatifs observés. Ces différentes échelles sont fortement corrélées, elles mesurent la même dimension négative de la schizophrénie.

Quelle que soit la nature de ces symptômes négatifs, ils sont de bien meilleurs prédicteurs du pronostic fonctionnel que les symptômes productifs [11,12].

Une initiative déjà ancienne du *National Institute of Mental Health* (NIMH), à travers le NIMH-MATRICES consensus guidelines, s'est appliquée à améliorer l'évaluation et le traitement des symptômes négatifs, relevant l'importance de prendre en compte les symptômes négatifs dans la schizophrénie et de les étudier d'une manière empirique [13]. Il définit un Syndrome Négatif Persistant, applicable aux patients présentant un score au minimum modéré, sur au moins deux domaines de symptômes négatifs, persistant pendant au moins six mois, en l'absence de score autre que faible dans les domaines suivants : symptômes positifs, dépression et effets secondaires extrapyramidaux [13]. L'individualisation de cette forme clinique de schizophrénie, au pronostic le plus souvent défavorable, plus fréquente chez les hommes, associée de façon générale à des déficits cognitifs, des anomalies structurelles cérébrales, et une classique résistance aux traitements antipsychotiques a contribué au constat d'impuissance médicamenteuse des antipsychotiques dans le traitement des symptômes négatifs primaires.

La reconnaissance et l'évaluation de ces symptômes par essence moins bruyants que les symptômes productifs sont malaisés, les différentes échelles citées sont difficilement utilisables en pratique courante. D'autres instruments, évaluant seulement quatre items, ont été développés pour une utilisation clinique simple mais sont encore trop peu diffusés [9,14].

Quels antipsychotiques pour les symptômes négatifs ?

Le système dopaminergique est le principal système monoaminergique impliqué dans la schizophrénie. De façon très schématique, ce système est constitué de quatre faisceaux bien identifiés. Les cellules dopaminergiques sont regroupées pour leur majorité dans un noyau unique. De la partie postérieure de ce noyau (*locus niger*) est issu le faisceau nigrostrié. Un déficit en dopamine dans ce faisceau est responsable du syndrome parkinsonien. De la partie antérieure (aire tegmentale ventrale) sont issus deux faisceaux, l'un dirigé vers les régions limbiques, le faisceau mésolimbique, l'autre vers le cortex, le faisceau mésocortical. Il est aujourd'hui admis qu'une hyperactivité dopaminergique dans le premier rend compte des symptômes productifs de la schizophrénie, alors qu'un déficit dopaminergique dans le second est lié aux symptômes négatifs. Enfin, un quatrième faisceau, hypothalamo-hypophysaire peut être décrit, dans lequel la dopamine exerce un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine [15].

Les antipsychotiques de première génération, dont l'halopéridol est la molécule de référence, sont caractérisés par un blocage massif de la transmission dopaminergique, via un blocage des récepteurs dopaminergiques D2 pour lesquels ils ont une très forte affinité, blocage le plus souvent irréversible. Les quatre faisceaux sont ainsi susceptibles d'être bloqués : le faisceau nigrostrié avec pour conséquence un syndrome parkinsonien, le faisceau mésolimbique avec pour conséquence une réduction des symptômes positifs, le faisceau mésocortical avec pour conséquence une aggravation des symptômes négatifs, et le faisceau hypothalamo-hypophysaire avec pour conséquence une hyperprolactinémie [15].

Les antipsychotiques de seconde génération sont une classe moins homogène.

Les premières molécules de cette classe associent au blocage des récepteurs D2, le blocage de la transmission sérotoninergique via les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂. La sérotonine exerçant un contrôle inhibiteur sur la transmission dopaminergique, le blocage de ses récepteurs permet une relance de la transmission dopaminergique, en particulier dans le faisceau nigrostrié permettant de conserver une activité antiproduitive, sans entraîner d'effets secondaires extrapyramidaux.

D'autres molécules plus récentes ont un mécanisme d'action différent, tels les agonistes partiels dopaminergiques.

D'une façon générale, ces antipsychotiques de seconde génération partagent des caractéristiques pharmacologiques communes qui s'écartent des antipsychotiques de première génération : blocage partiel de la transmission dopaminergique, dissociation rapide du récepteur D2, blocage significatif d'autres récepteurs monoaminergiques aux posologies usuelles, leur conférant par exemple une efficacité antidépressive [15].

La littérature concernant l'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs est très abondante, et les résultats souvent non reproductibles ou non concordants. Elle concerne principalement l'ensemble des symptômes négatifs, qu'ils soient primaires ou secondaires. Cette inhomogénéité des résultats trouve sa source dans les populations cibles (épisodes aigus ou syndrome négatif persistant), la durée de l'étude (quelques semaines à plusieurs années), les posologies choisies, et les comparateurs (placebo,

antipsychotique de première génération ou antipsychotique de seconde génération) [16, 17].

Les différentes revues de la littérature ou méta-analyses disponibles aujourd'hui, infirment globalement l'hypothèse d'une efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs primaires. L'utilisation dans les plus récentes études de posologies faibles d'antipsychotiques de première génération, tend à infirmer de même la supériorité des antipsychotiques de seconde génération comparée aux premiers, même si l'on considère que les antipsychotiques de seconde génération sont à privilégier [16, 17].

En résumé, la supériorité de certaines molécules tient à leur supériorité sur les symptômes négatifs secondaires de façon plus précise sur les symptômes positifs comme la clozapine, l'absence d'effet dépressogène, voire une activité antidépressive intrinsèque, et enfin à l'absence d'effets secondaires neurologiques extrapyramidaux.

Un autre élément est à prendre en compte, celui du maniement de l'antipsychotique choisi. Un bon exemple de ce point clé est fourni par l'amisulpride qui à posologies faibles, inférieures à 300 milligrammes par jour possède une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D3 supérieure à celle des D2. Le blocage des récepteurs D3 est responsable d'une action pro-dopaminergique, mais cette spécificité s'efface lorsqu'il est employé à des posologies supérieures où le blocage D2 devient prédominant. Certaines études concluent à une efficacité sur les symptômes négatifs primaires mais ces résultats sont à prendre avec de grandes précautions, soit en raison de leur durée trop courte, soit en raison du comparateur choisi.

Conclusion

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont très directement liés au pronostic fonctionnel et social. Les espoirs suscités par les premiers antipsychotiques de seconde génération sur la possibilité d'intervenir sur les symptômes négatifs primaires n'ont pas résisté à l'exploration plus attentive des premiers résultats.

S'il existe une efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs, elle repose sur les symptômes négatifs secondaires aux symptômes positifs, aux éléments dépressifs et à la tolérance neurologique extrapyramidale.

Enfin, le maniement de la molécule choisie est un point majeur : quelle que soit l'atypicité du traitement mis en place, l'apparition d'effets secondaires neurologiques, en particuliers extrapyramidaux, de fait, élève les scores de toutes les échelles dédiées à l'évaluation des symptômes négatifs.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33:1013-22
- [2] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5* (5e éd.). Arlington, VA : American Psychiatric Publishing.

- [3] Liemburg E, Castelein S, Stewart R, van der Gaag M, Aleman A, Knegtering H, Risk G. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res* 2013;47:718-25.
- [4] Horan WP, Blanchard JJ. Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;65:125-37.
- [5] Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, Wiersma D. Duration of untreated psychosis and negative symptoms- a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 2012;142:12-19.
- [6] Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, Chan SK, Chen EY. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res* 2011;133:22-28.
- [7] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- [8] Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: The University of Iowa, 1984.
- [9] Alphs L, Hill C, Cazorla P. Psychometric evaluation of the four-item Negative Symptom Assessment (NSA-4) in schizophrenic patients with predominant negative symptoms. New Clinical Drug Evaluation Unit, 47th Annual Meeting; Boca Raton, FL, 2007.
- [10] Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, Marder SR. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-305.
- [11] Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012;137:147-50.
- [12] Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1 - and 4-year prospective study. *Schizophr Bull* 2005;31:167-74.
- [13] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-19.
- [14] Velligan DI, Lopez L, Castillo DA, Manaugh B, Milam AC, Miller AL. Interrater reliability of using brief standardized outcome measures in a community mental health setting. *Psychiatr Serv* 2011;62:558-60.
- [15] Tsapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms in schizophrenia : An update. *Pharmacology and therapeutics* 2015;153:135-47.
- [16] 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.
- [17] Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 May;24(5):788-99.