

Symptômes négatifs de la schizophrénie : nouvelles approches pharmacologiques

Negative symptoms in schizophrenia: new pharmacological approaches

M.-A. Lodovighi^{a*}, A. Palomba^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 ;
Thérapies adjuvantes

KEYWORDS

Schizophrenia;
Negative symptoms;
Adjuvant therapies

Résumé La prise en charge des symptômes négatifs apparaît comme un défi majeur en raison du handicap fonctionnel induit par ces symptômes et de leur relative résistance aux traitements actuellement sur le marché. Cette revue de la littérature essaie de mettre en avant les nouvelles approches utilisées pour permettre une prise en charge optimale de ces symptômes. Tout d'abord, nous décrivons les difficultés méthodologiques qui ont entravé le développement et l'évaluation de traitement spécifiques et les objectifs actuellement définis pour permettre l'élaboration de nouvelles approches pharmacologiques. Ensuite, nous présentons les monothérapies et thérapies adjuvantes qui ont été évaluées, dont les antipsychotiques de première et de deuxième génération, les psychostimulants, les antidépresseurs, les agents cholinergiques, les agents et glutamatergiques, l'ocytocine, les hormones et les thérapies plus invasives telles la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et l'électroconvulsivothérapie (ECT). D'autres molécules sont en cours d'élaboration et d'évaluation tels les agonistes des récepteurs nicotiniques alpha-7.

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

Abstract The management of negative symptoms appears to be a major challenge because of functional disability induced by these symptoms and their relative resistance to treatments currently on the market. The aim of this article is to review new approaches that may enable optimal management of these symptoms. First, we describe the methodological difficulties that hindered the development and evaluation of specific treatment, and objectives currently defined to enable the development of new pharmacological approaches. Then we present the monotherapy and adjuvant therapies that have been assessed, including first and second generation antipsychotics, psychostimulants, antidepressants, cholinergic and glutamatergic agents, the oxytocin, hormones and more invasive therapies such as transcranial magnetic stimulation (rTMS) and electroconvulsive therapy (ECT). Other molecules are under development and evaluation such as alpha-7 nicotinic receptor agonists.

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

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marc.lodovighi@ap-hm.fr (M.-A. Lodovighi).

Introduction

Les symptômes négatifs de la schizophrénie (communément définis par l'alogie, l'émoussement affectif, l'anhédonie, le retrait social, l'aboulie) semblent plus résistants aux traitements pharmacologiques actuellement utilisés dans le traitement de la schizophrénie [1]. Des liens ont néanmoins été établis entre la présence de ces symptômes négatifs et le handicap fonctionnel induit [2] soulignant l'importance du développement de thérapeutiques plus spécifiques de ces symptômes.

Ainsi depuis plusieurs années, des avancées ont été réalisées tant sur le plan de la définition que dans le développement de nouvelles approches pharmacologiques, afin de permettre une meilleure prise en charge de ces symptômes.

Cet article a pour objectif de proposer une vision d'ensemble des différents traitements pharmacologiques pouvant être utilisés dans le traitement de ces symptômes négatifs.

Dans un premier temps nous verrons les difficultés méthodologiques qui peuvent être à l'origine du retard constaté dans l'élaboration de traitements spécifiques des symptômes négatifs. Puis nous verrons les différents agents existants et en cours d'élaboration dans le traitement de ces symptômes.

Difficultés méthodologiques

Les études s'intéressant au traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie se sont confrontées à différentes difficultés méthodologiques et d'interprétation qui ont limité l'élaboration de thérapeutiques consensuellement reconnues.

Une limite a été que la définition même des symptômes négatifs et leur mesure a pu varier en fonction des études. Ainsi les échelles les plus communément utilisées telles que la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* [3]), la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* [4]) et la NSA-16 (*Negative Symptom Assessment* [5]) sont fondées sur des conceptualisations parfois différentes des symptômes négatifs.

En outre, dans certaines études, la distinction entre symptômes négatifs primaires et secondaires apparaît peu claire. Les symptômes négatifs primaires sont intrinsèques à la pathologie, tandis que les symptômes négatifs secondaires sont attribuables à des causes sous-jacentes telles qu'un syndrome extra-pyramidal, des symptômes dépressifs, une symptomatologie productive ou une détérioration cognitive [6]. Enfin la durée des essais a pu varier de manière importante entre les études [7] conduisant à des résultats parfois contradictoires. Ces écueils ont rendu difficile l'évaluation de l'efficacité et l'élaboration de traitements spécifiques des symptômes négatifs primaires.

Afin de permettre un meilleur profil des essais cliniques et une meilleure interprétabilité, plusieurs objectifs ont ainsi été définis concernant la définition des symptômes négatifs et la taille des échantillons recrutés [8] afin de permettre une définition reconnue et partagée des symptômes négatifs (l'alogie, l'émoussement affectif, l'anhédonie, le retrait social, l'aboulie) et une évaluation de ces symptômes négatifs par des outils standardisés et validés.

La stabilité et la persistance des symptômes négatifs, définis en utilisant les critères pour les symptômes négatifs persistants [9] ou la forme déficitaire de la schizophrénie [10], ainsi que la stabilité des facteurs potentiellement

inducteurs de symptômes négatifs secondaires (dépression, syndrome extra-pyramidal, symptômes positifs, détérioration cognitive), et une durée suffisamment longue des études sont également importants pour permettre d'identifier les thérapeutiques les plus pertinentes dans la prise en charge de ces symptômes.

À la lumière de ces considérations méthodologiques de nouvelles approches pharmacologiques ont pu émerger. Mais de nouvelles lectures des traitements usuels ont également pu être mises en évidence.

Une nouvelle lecture des traitements usuels : « du neuf avec du vieux »

L'efficacité des antipsychotiques de première génération, en particulier l'halopéridol et la chlorpromazine, sur le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie a été évaluée au cours de plusieurs études. Si une certaine efficacité de ces antipsychotiques a été retrouvée dans certaines études, il apparaît que beaucoup d'essais cliniques ont été réalisés chez des patients non stabilisés, chez lesquels une symptomatologie positive était encore active [11]. Ainsi il apparaît difficile d'interpréter l'efficacité de ces thérapeutiques : vient-elle d'une efficacité sur des symptômes négatifs secondaires à des symptômes productifs toujours actifs, ou s'agit-il d'une efficacité intrinsèque sur les symptômes négatifs primaires ?

Ainsi il semble que les antipsychotiques de première génération, n'amélioraient pas significativement la symptomatologie négative primaire, que les résultats en faveur d'une efficacité semblaient en réalité surtout imputables à une efficacité indirecte sur les symptômes négatifs secondaires par abrasion de la symptomatologie productive [12] voire étaient inducteurs de symptômes négatifs secondaires tels que symptômes dépressifs et syndromes extra-pyramidaux [13, 14].

L'apparition des antipsychotiques de seconde génération a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, par leur action bloqueurs des récepteurs D2 dopaminergiques, mais également par leur action modulatrice des récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques et cholinergiques, qui laisse supposer une action anti-productive classique mais également une action sur les symptômes thymiques et sur la cognition.

Si une supériorité de ces antipsychotiques de seconde génération comparativement aux antipsychotiques de première génération a été supposée et effectivement retrouvée sur plusieurs études et méta-analyses pour certains d'entre eux, d'autres ont montré des résultats plus pondérés voire aucune efficacité [15, 16].

La contradiction de ces résultats peut être expliquée par plusieurs facteurs.

La meilleure tolérance neurologique des antipsychotiques de seconde génération *versus* première génération est bien démontrée en particulier sur la survenue de syndromes extra-pyramidaux [17]. Ce meilleur profil de tolérance neurologique a pu améliorer l'appréciation de l'émoussement affectif et de l'activité motrice, qui suggère une amélioration des symptômes négatifs secondaires.

En outre, cette supériorité des antipsychotiques de seconde génération est corrélée à une utilisation à des dosages utilisés souvent plus importants pour les antipsychotiques de première génération. Ce bénéfice diminue voire

disparaît lorsque des dosages plus faibles d'antipsychotiques de première génération sont utilisés [18, 19].

L'amisulpride, antipsychotique de seconde génération, antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2/D3, a pu présenter un profil intéressant dans le traitement des symptômes négatifs. Dans l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, l'hyperactivité des neurones dopaminergiques dans les zones limbiques du cerveau serait responsable des symptômes positifs, tandis qu'une sous-activité dopaminergique dans le cortex frontal serait responsables des symptômes négatifs et des troubles cognitifs. Alors que les récepteurs D2 sont largement distribués à travers le cerveau, les récepteurs D3 sont concentrés dans les zones limbiques et corticales, qui ont été à plusieurs reprises impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Cela pourrait donner des avantages à l'amisulpride qui cible plus étroitement ces systèmes de neurotransmetteurs que d'autres médicaments antipsychotiques.

En outre, la faible affinité nigrostriatale de l'amisulpride pourrait diminuer la survenue d'effets secondaires extra-pyramidaux.

Une efficacité de l'amisulpride dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie a ainsi été supposée et plusieurs études ont retrouvé une efficacité significative [20], mais il semblerait que cette efficacité soit imputable au moins en partie à une amélioration des symptômes négatifs secondaires en particulier grâce à son efficacité sur l'humeur dépressive [21].

Cette amélioration des symptômes négatifs secondaires plutôt que primaires a été également déduite d'une étude comparant l'efficacité de l'halopéridol à celle de l'amisulpride sur les symptômes négatifs chez des patients présentant des symptômes négatifs persistants, suivis sur une période d'un an. Dans cette étude, il apparaissait que lorsque chaque agent était utilisé à dose minimale efficace permettant de contrôler les symptômes positifs, réduisant par ce biais les effets secondaires en particulier extra-pyramidaux potentiellement inducteurs de symptômes négatifs secondaires, on ne retrouvait pas de différence significative d'efficacité de l'amisulpride comparativement à l'halopéridol [22].

Une autre molécule a également été considérée comme intéressante dans la prise en charge des symptômes négatifs dans la schizophrénie, il s'agit de la clozapine.

Comparativement aux autres traitements antipsychotiques, la clozapine a montré une efficacité supérieure dans le traitement des symptômes positifs, résultats retrouvés dans plusieurs études et méta-analyses, comparativement aux antipsychotiques de première mais également de seconde génération [23,24].

Si la clozapine a initialement été considérée comme efficace dans le traitement des symptômes négatifs, cette efficacité a été relativisée [25] au moins sur le plan des symptômes négatifs primaires, de nombreuses études retrouvant une efficacité ayant inclus des patients pour lesquels la stabilité des symptômes positifs n'était pas contrôlée [26].

Ainsi une étude réalisée en 1998 [27] qui comparait l'efficacité de la clozapine et de l'halopéridol, ne retrouvait pas de différence significative dans l'efficacité du traitement des symptômes négatifs primaires.

Son efficacité sur l'amendement des symptômes négatifs retrouvée dans certaines études semble surtout résulter d'une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs secondaires par sa meilleure efficacité anti-productive et la survenue moindre de syndromes extra-pyramidaux [28].

Ainsi, si initialement les antipsychotiques de seconde génération apparaissaient comme prometteurs dans le traitement des symptômes négatifs, comparativement aux antipsychotiques de première génération, il semble que cette efficacité soit en réalité largement attribuable à une efficacité sur les symptômes négatifs secondaires (par leur efficacité supérieure sur les symptômes positifs, leur moindre induction de syndromes extra-pyramidaux, un meilleur profil cognitif [29] et pour certains une activité antidépressive) avec une tendance à ce que cette supériorité diminue lorsque des doses faibles d'antipsychotiques de première génération sont utilisées.

Ainsi devant ce bénéfice somme toute modéré, des thérapies adjuvantes sont actuellement utilisées et en cours d'évaluation.

Thérapies adjuvantes

Psychostimulants

L'intérêt de l'utilisation de psychostimulants dans la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie se fonde sur l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, dans laquelle la symptomatologie positive serait liée à une hyperactivité dopaminergique mésolimbique tandis que la symptomatologie négative et le déficit cognitif seraient liés à une hypoactivité dopaminergique mésocorticale (préfrontale) [30]. Les psychostimulants par leur activité dopaminergique pourraient avoir ainsi une utilité dans le traitement des symptômes négatifs avec néanmoins un risque théorique d'aggravation de la symptomatologie positive.

Lindenmayer et al. en 2013 [31] ont réalisé une méta-analyse de l'efficacité des principaux psychostimulants utilisés dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. Les plus utilisés dans ces études étaient les psychostimulants amphétaminiques tels la D-Amphétamine, et des dérivés des amphétamines tel le méthylphénidate, couramment utilisé dans le traitement des Troubles d'hyperactivité avec déficit d'attention (THADA), ainsi que le modafinil.

Plusieurs études retrouvaient une efficacité significative de la D-amphétamine et du méthylphénidate, résultats confirmés dans une revue de 4 études *versus* placebo [32] ou une efficacité était également retrouvée dans la réduction de symptômes négatifs tels l'apathie et l'asthénie.

Il était en revanche impossible de conclure à une efficacité concernant des symptômes négatifs primaires ou secondaires.

Le modafinil et l'armodafinil fréquemment utilisés dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique semblent avoir un profil pharmacologique distinct des amphétamines : certaines données animales suggèrent qu'il augmente les niveaux de dopamine dans le cortex-préfrontal, tout en réduisant l'activité de la dopamine dans le striatum [33].

Des données récentes de Tomographie par Émission de Positons chez l'homme ont suggéré que le modafinil bloque la recapture de la dopamine et de la noradrénaline par les terminaisons noradrenergiques et dopaminergiques [34].

Lindenmayer en 2013 retrouvait un bénéfice du modafinil dans plusieurs études mais ces résultats contrastaient avec certaines ne retrouvant pas de bénéfice patent dans le traitement des symptômes négatifs [35, 36].

Une revue récente comparant l'efficacité du modafinil *versus* placebo dans huit essais randomisés contrôlés retrouvait une efficacité sur l'amendement des symptômes négatifs surtout dans le cas de schizophrénie débutante et pour des posologies de 200 mg/j [37].

Il est important de noter que tant concernant les amphétamines [31] que le modafinil [37] le risque d'exacerbation des symptômes positifs apparaissait faible dans le cas des patients cliniquement stables et sous la réserve de la présence concomitante d'un traitement antipsychotique efficace sur les symptômes positifs et bien suivi.

Antidépresseurs

Plusieurs classes d'antidépresseurs ont été étudiées comme traitements adjuvants des antipsychotiques dans la prise en charge des symptômes négatifs.

Deux méta-analyses ont évalué l'efficacité des antidépresseurs par rapport au placebo sur les symptômes négatifs [38, 39].

Les deux méta-analyses ont rapporté un bénéfice significatif sur les symptômes négatifs de certains antidépresseurs utilisés comme traitements adjuvants.

Mais bien que ces résultats soient encourageants, les effets semblent être néanmoins modérés, et doivent être interprétés à la lumière de plusieurs limites méthodologiques notamment la difficulté inhérente de différencier les éventuelles dépressions intercurrentes des symptômes négatifs, et ainsi de savoir si l'amélioration concerne les symptômes négatifs primaires ou secondaires.

Agents glutamatergiques

L'utilisation d'agents glutamatergiques dans le traitement de la schizophrénie prend son origine dans le modèle glutamatergique de la schizophrénie.

Dans ce modèle, une altération du fonctionnement des récepteurs NMDA, récepteurs ionotropes activés dans des conditions physiologiques par le glutamate et la glycine et seuls récepteurs au glutamate à être spécifiquement activés par l'agoniste pharmacologique *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA), pourrait être à l'origine de symptômes positifs et négatifs.

Un hypofonctionnement des récepteurs NMDA entraînerait un déficit d'inhibition de la voie dopaminergique mésolimbique, et l'hyperactivité mésolimbique induite serait responsable des symptômes positifs.

Dans le même temps cet hypofonctionnement des récepteurs NMDA est responsable d'un déficit d'activation des voies dopaminergiques mésocorticales et donc des symptômes négatifs et des déficits neurocognitifs [40].

Plusieurs agents modulant l'activité des récepteurs NMDA ont ainsi été étudiés dans le traitement de la schizophrénie et en particulier dans le traitement des symptômes négatifs.

La D-cycloserine et la glycine, agonistes du site glycine du récepteur NMDA ont été plusieurs fois étudiés.

La D-cyclosérine, qui est également un antibiotique antituberculeux, est un agoniste partiel du site de la glycine. Plusieurs études ont décrit des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs de cet adjuvant mais les bénéfices semblent être dose dépendants et fonction du type d'antipsychotique concomitant prescrit, conduisant à des résultats parfois contradictoires ou peu significatifs [41].

La glycine a également été étudiée. Une efficacité semble avoir été retrouvée, pour des dosages élevés de glycine (0,8 g/kg/j), mais la significativité des résultats apparaissait faible et la tolérance médiocre [42].

Un essai a comparé l'efficacité de la D-cycloserine à 50mg/jour et de la glycine à 60 g/jour *versus* placebo sur 16 semaines chez 157 patients présentant des symptômes négatifs persistants [43] mais aucune molécule ne s'est avérée supérieure au placebo dans l'amélioration des scores de l'échelle SANS des symptômes négatifs.

Tuominen et al. en 2006 et Singh et al. en 2011 [44, 45] ont retrouvé une efficacité pour certains modulateurs de l'activité des récepteurs NMDA, tels la sarcosine, le N-Acetylcysteine, et la D-serine. Mais cette efficacité s'avérait elle aussi modérée, et les dosages nécessaires là aussi importants, responsables de difficultés de tolérance et de sécurité.

La mémantine, antagoniste de faible affinité non compétitif du récepteur NMDA, utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, a été étudiée dans le traitement des symptômes de la schizophrénie.

Si une efficacité et plus particulièrement sur les symptômes négatifs a été retrouvée dans certaines études [46], une étude randomisée et contrôlée réalisée en 2009 [47], chez 138 patients traités par des antipsychotiques de seconde génération, chez lesquels un traitement par mémantine ou un placebo était administré comme thérapeutique adjuvante, ne retrouvait aucune différence d'efficacité significative pour les symptômes négatifs en faveur de la mémantine.

La lamotrigine, anticonvulsivant diminuant la libération de glutamate en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants sur les neurones présynaptiques, a été étudiée comme traitement adjuvant des antipsychotiques.

Si certaines études ne retrouvaient aucune efficacité *versus* placebo [48], une méta-analyse concluait à une efficacité dans la réduction des symptômes négatifs de la lamotrigine lorsqu'elle était associée à la clozapine. [49].

Cependant, la plupart des études incluses n'ont pas été conçues avec les symptômes négatifs comme critère d'évaluation principal, et la présence de symptômes dépressifs n'était pas systématiquement contrôlée, pouvant être un facteur de confusion dans la différenciation entre symptômes négatifs primaires ou secondaires, la lamotrigine ayant prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression dans le trouble bipolaire [50].

Une autre famille de récepteurs glutamatergiques a été étudiée : les récepteurs metabotropiques du glutamate (mGluRs) qui régulent la libération de glutamate.

Des agents modulateurs de ces récepteurs ont été ainsi étudiés comme traitements adjuvants dans la schizophrénie.

L'agoniste des récepteurs mGluRs LY2140023 a été étudié, et une amélioration significative des symptômes positifs et négatifs a été retrouvée [51].

Mais une étude multicentrique et une étude récente sur 167 patients, ne retrouvaient aucune différence *versus* placebo dans l'amélioration des symptômes positifs et négatifs [52, 53].

Agents cholinergiques

L'hypothèse cholinergique de la schizophrénie suggère que des dysfonctions dans la transmission du signal acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques a un impact sur le signal gabaergique, dopaminergique et

glutamatergique, à l'origine de symptômes négatifs et de déficits neuro-cognitifs.

Cette hypothèse est en lien avec la constatation que les neurones cholinergiques innervent les structures anatomiques impliquées dans la schizophrénie et impliquées dans des capacités qui sont altérées chez les patients telles que l'attention, la mémoire de travail, et les comportements motivés [54].

Certaines études ont retrouvé ainsi que l'activation des deux récepteurs muscariniques et nicotiniques cholinergiques pourrait avoir un potentiel thérapeutique dans le traitement des symptômes négatifs [55].

Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (galantamine, rivastigmine) qui sont couramment utilisés dans le traitement de certaines démences ont été étudiés comme adjuvants potentiels aux antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie.

Une méta-analyse récente suggère que ces traitements adjuvants peuvent avoir une certaine efficacité dans le traitement des symptômes négatifs [56].

Mais bien que 17 essais au total ont été inclus dans cette méta-analyse, seulement deux essais randomisés contrôlés ont rapporté une amélioration des scores de la PANSS dans la dimension des symptômes négatifs et parmi ces deux essais, l'un avait seulement 11 participants.

Des études plus récentes se sont intéressées à des molécules qui activent de manière plus directes les récepteurs cholinergiques tels la xanomeline, agoniste des récepteurs muscariniques M1/M4, et le DMXB-A, agoniste des récepteurs nicotiniques alpha-7 [57, 58].

Ces deux molécules ont montré une efficacité dans le traitement des symptômes négatifs dans de petits essais contrôlés, mais seul le DMXB-A est toujours en cours d'essai, la xanomeline présentant des problèmes de tolérance.

Un autre agoniste des récepteurs nicotiniques alpha-7 le TC-5619, a été étudié récemment. Au total, 188 patients schizophrènes traités par risperidone ou quetiapine ont été randomisés pour recevoir un traitement adjuvant par TC-5619 ou placebo. Les résultats montraient une efficacité supérieure du TC-5619 comparativement au placebo sur les symptômes négatifs [59]. Mais une étude plus récente ne concluait à aucune efficacité [60].

Plusieurs agonistes des récepteurs nicotiniques alpha-7 sont actuellement en cours d'étude.

Agents hormonaux

Le rôle du système endocrinien dans la physiopathologie de la schizophrénie a été étudié dans de nombreuses études.

Étant donné l'incidence d'apparition plus élevée, et l'âge moyen d'apparition plus bas chez l'homme comparativement aux femmes, l'hypothèse d'un rôle protecteur des œstrogènes a été émise [61].

Ainsi plusieurs études ont évalué l'efficacité des œstrogènes comme thérapeutique adjuvante dans le traitement de la schizophrénie.

Une méta-analyse de quatre essais randomisés, contrôlés comprenant 214 patients de sexe féminin, chez lesquels un traitement adjuvant par œstrogènes (de l'oestradiol dans trois essais sur quatre) était administré, retrouvait une efficacité dans la réduction de la symptomatologie négative [62].

Il est à noter que ces essais ne s'intéressaient pas spécifiquement aux symptômes négatifs mais les symptômes négatifs étaient analysés comme données secondaires.

L'adjonction d'œstrogènes au traitement antipsychotique a également été testée chez les hommes souffrant de schizophrénie [63]. Dans cet essai randomisé contrôlé contre placebo, 53 patients schizophrènes ont été inclus, pour évaluer l'efficacité de 2 mg d'œstradiol par voie orale. Une efficacité a été retrouvée sur toutes les dimensions de la PANSS y compris celle concernant les symptômes négatifs.

Le raloxifène modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes a également été étudié en tant que traitement adjuvant des antipsychotiques pour la schizophrénie.

Un essai, de 12 semaines, randomisé, contrôlé, a porté sur 33 femmes en post-ménopause. Cet essai retrouvait une efficacité du raloxifène aux posologies de 60 mg/j comparativement au placebo dans la réduction des symptômes positifs et négatifs [64].

Une revue de 2011 a étudié l'efficacité de la pregnenolone, une hormone stéroïdienne, comme traitement adjuvant. Cette revue retrouvait dans trois études sur quatre, une amélioration significative des scores des symptômes négatifs lors de l'utilisation de la pregnenolone [65].

Minocycline

La minocycline, antibiotique utilisée dans le traitement de diverses affections infectieuses et comme traitement de l'acné, a également été étudiée comme possible adjuvant thérapeutique dans la schizophrénie.

Elle a une action inhibitrice sur l'activation micro-gliale, sur le relargage de cytokines pro-inflammatoires et une action sur le système glutamatergique.

Plusieurs études randomisées contrôlées, ont étudié la minocycline *versus* placebo comme thérapeutique adjuvante, et ont retrouvé une efficacité significative sur la symptomatologie négative [66, 67] pour des posologies de 200 mg/j [68].

Les effets de la minocycline sur les symptômes négatifs sont probablement liés à ses propriétés anti-inflammatoires ainsi que sa capacité à moduler la signalisation glutamatergique via les récepteurs NMDA.

Cette efficacité semble concerner surtout les patients dans une phase précoce de la maladie et des essais concernant des populations de patients chroniques sont nécessaires.

L'ocytocine

L'ocytocine est un peptide ayant un rôle d'hormone régulant la lactation et les contractions utérines, mais qui fonctionne également comme un neurotransmetteur.

Il semble que l'ocytocine joue un rôle dans les comportements sociaux et la cognition sociale [69]. Des taux plasmatiques bas d'ocytocine ont été retrouvés chez les patients souffrant d'autisme et son intérêt thérapeutique semble émerger actuellement [70].

On a retrouvé chez les patients schizophrènes ayant des symptômes négatifs sévères, des taux bas d'ocytocine plasmatique et dans le liquide céphalo rachidien [72].

L'administration d'ocytocine intra-nasale, est ainsi actuellement évaluée comme traitement adjuvant potentiel pour la schizophrénie.

Bien que les symptômes négatifs n'aient pas été l'objectif principal des études récentes, des essais contrôlés randomisés de trois à huit semaines, comparant l'efficacité de la délivrance d'ocytocine intra-nasale *versus* placebo ont retrouvé des améliorations significatives du sous-score symptômes négatifs de la PANSS [73, 74].

Une étude plus récente n'a pas pu reproduire ces résultats mais le dosage d'ocytocine utilisé était moindre [75].

L'ocytocine semble ainsi pouvoir représenter un traitement intéressant dans la prise en charge des symptômes négatifs, mais des études complémentaires sont nécessaires et une modification galénique semble devoir être mise au point en cas d'efficacité avérée.

La stimulation magnétique transcranienne répétée (rTMS)

Les symptômes négatifs semblent être en lien avec une diminution d'activité du cortex pré-frontal. La rTMS semble pouvoir induire une augmentation de l'excitabilité corticale dans cette région.

Une méta-analyse de neuf études [76] retrouvait une efficacité de la rTMS dans l'amendement des symptômes négatifs, pour une stimulation quotidienne du cortex préfrontal, avec des tailles d'effets maximales si la durée du traitement était supérieure à trois semaines, avec des stimulations de 10Hz de fréquence.

L'électro-convulsivothérapie (ECT)

Plusieurs études ont porté sur l'efficacité de l'ECT dans la prise en charge des schizophrénies résistantes [78]. Les études retrouvaient globalement un intérêt dans l'amélioration de la symptomatologie positive, mais les effets bénéfiques retrouvés sur les symptômes négatifs pouvaient en fait correspondre à un amendement des symptômes négatifs secondaires, dû à l'effet antidépresseur connu de l'ECT ou à une diminution de la symptomatologie positive.

Mais des études concernant des patients présentant des symptômes négatifs prédominants ont retrouvé elles aussi un bénéfice au traitement adjuvant par ECT, avec néanmoins une taille d'effet moindre comparativement aux symptômes positifs [79].

Conclusion

La pharmacologie du traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie et la compréhension que nous en avons a évolué au cours des dernières années.

La méthodologie des études s'est également améliorée et incite à tenter d'élaborer des molécules spécifiquement dédiées à cette action sur la symptomatologie négative et déficitaire. Des mesures spécifiques des symptômes négatifs ont été mises au point, les caractéristiques d'inclusion et d'exclusion ont été affinées, l'importance de contrôler la stabilité des symptômes positifs et négatifs, afin de diminuer les sources de symptômes négatifs secondaires a été soulignée.

Ce sont des développements importants qui mèneront à de bien meilleures possibilités d'interprétation des essais cliniques de thérapeutiques spécifiques des symptômes négatifs.

Il apparaît qu'au final assez peu d'antipsychotiques de seconde génération semblent avoir une efficacité sur les symptômes négatifs. La clozapine et l'amisulpride semblent avoir une efficacité plus directe, mais globalement l'efficacité concerne surtout les symptômes négatifs secondaires.

La supériorité des antipsychotiques de seconde génération sur ceux de première génération concernant le traitement des symptômes négatifs semble modeste et diminue si les doses minimale efficaces sont utilisées, réduisant les effets indésirables potentiellement à l'origine de symptômes négatifs secondaires.

Ce constat de semi-échec a conduit à la mise au point de traitements adjuvants.

Certains médicaments déjà disponibles, tels que les antidépresseurs, les psychostimulants, certains modulateurs des récepteurs NMDA glutamatergiques, la minocycline, peuvent conférer des avantages comme traitement adjuvant des symptômes négatifs, mais les tailles d'effets restent modestes. Un certain nombre de nouvelles approches du traitement des symptômes négatifs sont actuellement en cours d'élaboration. Il semblerait que l'on tende vers des activités moléculaires de plus en plus précises, tels les modulateurs d'activité des récepteurs nicotiniques alpha-7 et NMDA.

Les autres approches telles la rTMS, l'électroconvulsivothérapie mais également la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) [77] ont également montré des résultats prometteurs dans des études récentes et méritent des explorations plus poussées de leur efficacité.

La poursuite de l'amélioration des outils d'évaluation, leur spécialisation a des dimensions particulières des symptômes négatifs, et la mesure de thérapeutiques spécifiquement dédiées à ces dimensions, continuera d'affiner la prise en charge de cette pathologie, afin de permettre d'améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie.

Liens d'intérêts

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

Références

- [1] Erhart, S.M, Marder, S.R, Carpenter, W.T. Treatment of schizophrenia negative symptoms, future prospects. *Schizophr Bulletin* 2006;32:234-37.
- [2] Ventura, J., Helleman, G.S, Thames, A.D, Koellner, V., Nuechterlein, K.H. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2009;113:189-99.
- [3] Kay, S.R., Fiszbein, A, Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987;32:214-19.
- [4] Andreasen, N. C. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Br J Psychiatry* 1989;155 (Suppl 7):53-58.
- [5] Axelrod, B. N., Goldman, R. S., & Alphas, L. D. Validation of the 16-item negative symptom assessment. *Journal of Psychiatric Research* 1993;27(3):253-58.
- [6] Carpenter Jr, W. T., Heinrichs, D. W., & Alphas, L. D. Treatment of negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 1985;11(3):440.
- [7] Marder, S. R., Daniel, D. G., Alphas, L., Awad, A. G., & Keefe, R. S. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(2):250-54.

- [8] Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., & Marder, S. R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32(2):214-19.
- [9] Buchanan, R. W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin* 2007;33(4):1013-22.
- [10] Wagman, A. M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-83.
- [11] Meltzer, H. Y., Sommers, A. A., & Luchins, D. J. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1986;6(6):329-38.
- [12] Murphy, B. P., Chung, Y. C., Park, T. W., & McGorry, P. D. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research* 2006;88(1):5-25.
- [13] Van Putten, T., & Marder, S. R. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48(9, Suppl):13-19.
- [14] Peluso, M. J., Lewis, S. W., Barnes, T. R., & Jones, P. B. Extrapyramidal motor side-effects of first-and second-generation antipsychotic drugs. *The British Journal of Psychiatry* 2012;200(5):387-92.
- [15] Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* 2009;373(9657):31-41.
- [16] Hartling, L., Abou-Setta, A. M., Dursun, S., Mousavi, S. S., Pasichnyk, D., & Newton, A. S. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2012;157(7):498-511.
- [17] Adams, CE, Coutinho, E, Duggan, L, Gilbody, S, Leucht, S, and Wahlbeck, K. Cochrane Schizophrenia Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CDD51334.
- [18] Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J., & Kissling, W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003;361(9369):1581-89.
- [19] Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., & Bebbington, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371-76.
- [20] Rein, W., & Turjanski, S. Clinical update on amisulpride in deficit schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1997;12:S19-S27.
- [21] Storosum, J. G., Elferink, A. J., van Zwieten, B. J., van Strik, R., Hoogendijk, W. J., & Broekmans, A. W. Amisulpride: Is there a treatment for negative symptoms? *Schizophrenia Bulletin* 2002;28(2):193.
- [22] Speller, J. C., Barnes, T. R., Curson, D. A., Pantelis, C., & Alberts, J. L. One-year, low-dose neuroleptic study of inpatients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *The British Journal of Psychiatry* 1997;171(6):564-68.
- [23] Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
- [24] McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Davis, S. M., Meltzer, H. Y., Rosenheck, R. A., ... & Hsiao, J. K. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
- [25] Breier, A., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Davis, O. R., Irish, D., Summerfelt, A., & Carpenter Jr, W. T. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1994;151(1):20-26.
- [26] Murphy, B. P., Chung, Y. C., Park, T. W., & McGorry, P. D. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research* 2006;88(1):5-25.
- [27] Buchanan, R. W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Ball, P., & Carpenter Jr, W. T. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am Journal of Psychiatry* 1998;155:751-60.
- [28] Asenjo Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., & Leucht, S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006633.
- [29] Gallhofer, B., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., & Gruppe, H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:13-20.
- [30] Davis, K. L., & Kahn, R. S. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1474-86.
- [31] Lindemayer, J. P., Nasrallah, H., Pucci, M., James, S., & Citrome, L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia Research* 2013;147(2):241-52.
- [32] Nolte, S., Wong, D., Latchford, G., Boyle, O., & Anaenugwu, A. (2004). Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane database Sys Rev* 2004;(4):CD004964.
- [33] Kumar, R. Approved and investigational uses of modafinil. *Drugs* 2008;68(13):1803-39.
- [34] Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., Alexoff, D., Zhu, W., Telang, F., & Apelskog-Torres, K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA* 2009;301(11):1148-54.
- [35] Bobo, W. V., Woodward, N. D., Sim, M. Y., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. 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. *Schizophrenia Research* 2011;130(1):106-13.
- [36] Kane, J. M., Yang, R., & Youakim, J. M. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2012;135(1):116-22.
- [37] Andrade, C., Kisely, S., Monteiro, I., & Rao, S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 2015;60:14-21.
- [38] Singh, S. P., Singh, V., Kar, N., & Chan, K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2010;197(3):174-79.
- [39] 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. *Schizophrenia Research* 2005;80(1):85-97.
- [40] Moghaddam, B., & Javitt, D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):4-15.
- [41] Goff, D. C. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2012;38(5):936-41.
- [42] De Bartolomeis, A., Sarappa, C., Magara, S., & Iasevoli, F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *European Journal of Pharmacology* 2012;682(1):1-11.
- [43] Buchanan, R. W., Javitt, D. C., Marder, S. R., Schooler, N. R., Gold, J. M., McMahon, R. P., ... & Carpenter, W. T. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *The American Journal of Psychiatry* 2007;164(10):1593-602.

- [44] Tuominen, J., Tihihonen, J., & Wahlbeck, K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003730.
- [45] Singh, S. P., & Singh, V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011;25(10):859-85.
- [46] Krivoy, A., Weizman, A., Laor, L., Hellinger, N., Zemishlany, Z., & Fischel, T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *European Neuropsychopharmacology* 2008;18(2):117-121.
- [47] Lieberman, J. A., Papadakis, K., Csernansky, J., Litman, R., Volavka, J., Jia, X. D., & Gage, A. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(5):1322-29.
- [48] Goff, D. C., Keefe, R., Citrome, L., Davy, K., Krystal, J. H., Large, C., & Webster, E. L. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007;27(6):582-89.
- [49] Tihihonen, J., Wahlbeck, K., & Kiviniemi, V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2009;109(1):10-14.
- [50] Geddes, J. R., Calabrese, J. R., & Goodwin, G. M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194(1):4-9.
- [51] Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S. L., Jackson, K. A., Andreev, B. V., ... & Schoepp, D. D. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007;13(9):1102-07.
- [52] Kinon, B. J., Zhang, L., Millen, B. A., Osuntokun, O. O., Williams, J. E., Kollack-Walker, S., ... & HBB Study Group. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011;31(3):349-55.
- [53] Stauffer, V. L., Millen, B. A., Andersen, S., Kinon, B. J., LaGrandeur, L., Lindenmayer, J. P., & Gomez, J. C. Pomaglutimetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophrenia Research* 2013;150(2):434-41.
- [54] Karam, C. S., Ballon, J. S., Bivens, N. M., Freyberg, Z., Girgis, R. R., Lizardi-Ortiz, J. E., & Javitch, J. A. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends in Pharmacological Sciences* 2010;31(8):381-390.
- [55] Jones, C. K., Byun, N., & Bubser, M. Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):16-42.
- [56] Singh, J. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2011;26:e144-e45.
- [57] Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R. W., Harris, J. G., Gold, J. M., Johnson, L., & Kem, W. R. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(8):1040-47.
- [58] Shekhar, A., Potter, W. Z., Lightfoot, J., Lienemann D Pharm, J., Dube, S., Mallinckrodt, C., & Felder, C. C. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2008;165(8):1033-39.
- [59] Lieberman, J. A., Dunbar, G., Segreti, A. C., Girgis, R. R., Seoane, F., Beaver, J. S., & Hosford, D. A. A randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(6):968-75.
- [60] Walling, D., Marder, S. R., Kane, J., Fleischacker, W. W., Keefe, R. S., Hosford, D. A., ... & Dunbar, G. C. Phase 2 trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) in negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2015 Jun 12. pii: sbv 072 [Epub ahead of print].
- [61] Hayes, E., Gavrilidis, E., & Kulkarni, J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012;Article ID 540273;doi10.1155/2012/540273
- [62] Begemann, M. J., Dekker, C. F., van Lunenburg, M., & Sommer, I. E. Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence. *Schizophrenia Research* 2012;141(2):179-84.
- [63] Kulkarni, J., de Castella, A., Headey, B., Marston, N., Sinclair, K., Lee, S., & Burger, H. Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy?. *Schizophrenia Research* 2011;125(2):278-83.
- [64] Usall, J., Huerta-Ramos, E., Iniesta, R., Cobo, J., Araya, S., Roca, M., & Ochoa, S. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011;72(11):1552.
- [65] Marx, C. E., Bradford, D. W., Hamer, R. M., Naylor, J. C., Allen, T. B., Lieberman, J. A., & Kilts, J. D. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience* 2011;191:78-90.
- [66] Chaudhry, I. B., Hallak, J., Husain, N., Minhas, F., Stirling, J., Richardson, P., & Deakin, B. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26(9):1185-93.
- [67] Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., & Kron, S. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(2):138.
- [68] Liu, F., Guo, X., Wu, R., Ou, J., Zheng, Y., Zhang, B., & Zhao, J. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophrenia Research* 2014;153(1):169-76.
- [69] Rilling, J. K., DeMarco, A. C., Hackett, P. D., Chen, X., Gautam, P., Stair, S., & Pagnoni, G. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:237-48.
- [70] Young, L. J., & Barrett, C. E. Can oxytocin treat autism?: We are still at an early stage of assessing oxytocin-based therapy for autism spectrum disorders. *Science (New York, NY)* 2015;347(6224):825.
- [71] Modahl, C., Green, L. A., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry* 1998;43(4):270-7.
- [72] Sasayama, D., Hattori, K., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., Yoshida, S., & Kunugi, H.
- [73] Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012;139(1):201-6.
- [74] Feifel, D., Macdonald, K., Nguyen, A., Cobb, P., Warlan, H., Galangue, B., & Hadley, A. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 2010;68(7):678-80.
- [75] Modabbernia, A., Rezaei, F., Salehi, B., Jafarina, M., Ashrafi, M., Tabrizi, M., & Akhondzadeh, S. Intranasal oxytocin as an adjunct to risperidone in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2013;27(1):57-65.
- [76] Lee MR, Wehring HJ, Mc Mahon RP, Linthicum J, Cascella N, Lin F, Bellack A et al. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: Results from a randomized double blind placebo controlled pilot study. *Schizophren Res* 2013;145:110-15

- [77] Dlabac-de Lange, J. J., Knegtering, R., & Aleman, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(4):411-18.
- [78] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suand-Chagny MF, Saoud M et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:719-724.
- [79] Tharyan, P., & Adams, C. E. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000076.
- [80] Pawełczyk, T., Kołodziej-Kowalska, E., Pawełczyk, A., & Rabe-Jabłońska, J. Augmentation of Antipsychotics with Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients with Dominant Negative Symptoms: A Pilot Study of Effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014;70(3):158-64.