

## Utilisation des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie

### *Use of antidepressants in the treatment of negative symptoms of schizophrenia*

A. Palomba<sup>a\*</sup>, M.-A. Lodovighi<sup>a</sup>, R Belzeaux<sup>a</sup>, M. Adida<sup>a</sup>, J.-M. Azorin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>SHU Psychiatrie adultes, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

#### MOTS-CLÉS

Schizophrénie ;  
Symptômes négatifs ;  
Antidépresseurs ;  
Dépression

**Résumé** Les symptômes négatifs représentent une des dimensions cliniques de la schizophrénie. Ils constituent en partie l'origine du handicap fonctionnel de cette maladie. L'expérience clinique montre que les antipsychotiques ont peu ou pas d'action sur ce type de symptômes. L'association des antipsychotiques aux antidépresseurs est une stratégie thérapeutique médicamenteuse fréquemment utilisée dans la prise en charge de ces symptômes. Leur action pro-dopaminergique expliquerait leur efficacité sur les symptômes négatifs. Il existe d'une part des études comparatives contrôlées, randomisées en double aveugle et trois méta-analyses. L'ensemble des travaux suggère que l'utilisation d'antidépresseurs engendre une tendance à l'amélioration clinique des symptômes négatifs des patients schizophrènes. Les limites de ces études résident dans leur faible puissance liée à un nombre faible de patients inclus et à la définition ainsi que l'évaluation des symptômes négatifs. Les échelles existantes semblent n'être pas assez discriminantes. La réalisation de nouvelles études en utilisant de nouveaux outils de mesure permettrait d'affiner ces résultats.

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

#### KEYWORDS

Schizophrenia;  
Negative symptoms;  
Antidepressant;  
Depression

**Abstract** Negative symptoms account for a clinical dimension of schizophrenia. They are partly the cause of functional disability of this disease. Clinical experience shows that antipsychotics have little or no effect on these symptoms. The aim of this review is to gather existing data on the treatment of negative symptoms with antidepressants. The combination of antipsychotics with antidepressants is a therapeutic strategy commonly used for the treatment of these symptoms. The pro-dopaminergic effects of antidepressants explain their effectiveness on negative symptoms. There are many comparative, randomized, controlled studies evaluating the efficacy of antidepressant associated with antipsychotic for the treatment of negative symptoms. Furthermore three meta-analyses have been conducted. The overall results suggest that the use of antidepressants may contribute to clinical improvement of negative symptoms in schizophrenia. The limitations of these studies are the small number of patients included and the definition and assessment of negative symptoms. The existing scales are not sufficiently discriminating. Further research using new measurement tools should help refine these results.

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

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [annepalomba@gmail.com](mailto:annepalomba@gmail.com) (A. Palomba).

## Introduction

Les symptômes négatifs représentent une des dimensions cliniques de la schizophrénie.

L'ajout de molécules adjuvantes à un antipsychotique en vue de potentialiser la réponse thérapeutique est une stratégie souvent utilisée chez les patients résistants ou partiellement résistants aux antipsychotiques [1].

La comédication est d'ailleurs plus fréquente lors des hospitalisations [2] et augmente avec l'évolution de la maladie.

Acquaviva et al. [3] rapportent que 51,2 % des 922 patients schizophrènes inclus dans leur étude recevaient des antidépresseurs.

## Description clinique des symptômes négatifs

Les symptômes négatifs représentent une des dimensions cliniques de la schizophrénie.

Ils touchent la sphère comportementale, idéative et la sphère affective. Le fait que leur expression soit moins spectaculaire que celle des symptômes positifs ne les rend pas moins invalidants que ces derniers [4].

Ils peuvent être à l'origine d'une importante incapacité fonctionnelle, d'autant plus importante qu'ils sont volontiers stables dans le temps et résistants au traitement.

Les symptômes négatifs touchant la sphère comportementale et l'idéation sont l'aboulie, l'appauvrissement du discours et l'apragmatisme. Ceux touchant la sphère affective sont le retrait social, la pauvreté affective, l'apathie et l'anhédonie.

La caractéristique la plus remarquable est la stabilité dans le temps de ces symptômes. La classification des symptômes négatifs a été discutée de façon intensive. Au début, des classifications dichotomiques de la maladie en Type I et Type II [5-7] ont été suggérées. Ces classifications initiales ont ensuite été modifiées pour prendre en compte le fait que la majorité des symptômes des patients variaient avec soit une prédominance de symptômes négatifs ou soit une prédominance de symptômes positifs [8]. L'approche la plus récente différencie les symptômes négatifs primaires et secondaires [9,10]. Quatre critères pour la définition des symptômes négatifs primaires ont ainsi été développés [10] :

1. Au moins deux parmi les six symptômes négatifs : « affect restreint », « niveau émotionnel diminué », « pauvreté du discours », « perte d'intérêt » et « diminution des conduites sociale ».
2. Deux ou plus de ces six symptômes doivent être présents le mois précédent.
3. Le patient doit avoir un diagnostic de schizophrénie.
4. Ces symptômes ne doivent pas être secondaires à de l'anxiété, un syndrome extra pyramidal, à des symptômes positifs, à un retard mental ou à une dépression. Cette dernière distinction est importante car ces diagnostics différentiels impliquent des stratégies thérapeutiques différentes.

## Différence entre symptômes négatifs et dépressifs

### Chevauchement de symptômes

Certains symptômes dépressifs tels que le retrait social, le ralentissement moteur, l'anhédonie, l'apragmatisme, l'incurie, l'hypomimie et le déficit de l'attention sont cliniquement difficiles à distinguer des symptômes négatifs. La distinction entre la dimension négative et la dimension dépressive est donc nécessaire compte tenu de l'existence d'un chevauchement de symptômes afin d'adapter leur prise en charge.

Plusieurs études [11, 12, 13] établissent l'absence de corrélation entre certains symptômes dépressifs et les symptômes négatifs rendant la distinction possible entre les deux.

### Distinction clinique à l'aide d'échelles

La distinction entre ces entités peut se réaliser à l'aide de plusieurs échelles [14] : PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* [15]), SANS (*Scale for the Assessment of Negative* [5]) et NSA (*Negative Symptoms Assessment* [16]) pour les symptômes négatifs et CDS (*Calgary Depression Scale* [17]) pour évaluer la dépression du patient schizophrène.

### Substrats neurobiologiques des deux entités cliniques

L'utilisation d'antidépresseurs pour traiter les symptômes négatifs implique la connaissance des substrats neurobiologiques des symptômes négatifs et de la dépression.

L'existence des symptômes négatifs serait expliquée par l'hypodopaminergie frontale et les récepteurs NMDA seraient impliqués [18]. La dépression serait, elle, expliquée par un dysfonctionnement monoaminergique et hormonal au niveau du cortex préfrontal, de l'amygdale, du striatum et de l'hippocampe.

### Hypothèse d'action des antidépresseurs sur les symptômes négatifs

L'hypothèse de l'action des antidépresseurs sur les symptômes négatifs actuellement retenue est leur action de stimulation psychomotrice : certains antidépresseurs dit psychotoniques ou psychostimulants peuvent stimuler le tonus psychomoteur de façon précoce et ce, indépendamment de l'activité antidépressive. Cette activité de stimulation semble liée à l'activité pro-dopaminergique et/ou anticholinergique des molécules.

## Interactions médicamenteuses antidépresseurs-antipsychotiques

L'emploi d'antidépresseur implique l'étude d'éventuelles interactions pharmacologiques des antidépresseurs avec les antipsychotiques. Administrés avec des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome, les antipsychotiques peuvent voir leur taux plasmatiques respectivement réduits ou augmentés, modifiant ainsi leur efficacité ou leurs effets secondaires [1].

En effet, l'utilisation de fluoxétine ou de paroxétine engendre une augmentation du taux plasmatique de la risperidone et de la clozapine [1].

## Principales études et méta-analyses

### Études comparatives, contrôlées, randomisées, en double aveugle

Plusieurs études ont évalué l'efficacité sur les symptômes négatifs des antipsychotiques associés aux antidépresseurs *versus* antipsychotique associé à un placebo. Ces études sont des études réalisées en double aveugle, contrôlées et randomisées.

Cho et al. [19] ont étudié les effets de l'ajout de la mirtazapine à la risperidone afin de diminuer les symptômes négatifs. Ont été inclus vingt et un patients, douze dans le bras mirtazapine, neuf dans le bras placebo, sur huit semaines, en double aveugle. Les évaluations ont été réalisées à l'aide de la PANSS générale, négative et positive et de la SANS. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes au niveau de la PANSS et qu'il existe une différence significative entre les deux groupes sur la SANS.

Hinkelmann et al. [20] comparent l'effet des antidépresseurs sérotoninergiques à celui des antidépresseurs noradrénergiques sur les symptômes négatifs.

Cinquante huit patients souffrant de schizophrénie avec des symptômes négatifs prédominants ont été randomisés en double aveugle et ont reçu soit citalopram, soit reboxetine soit le placebo pendant quatre semaines.

Les résultats ne montraient pas de différences entre les groupes sur la PANSS alors qu'une analyse en sous-groupes retrouvait une supériorité du citalopram sur la reboxetine.

Le même schéma d'étude a été repris par Usall et al. [21] : sur une durée de six mois, les antipsychotiques utilisés étaient la rispéridone ou l'olanzapine dans une étude contrôlée, multicentrique et incluant quatre vingt dix patients.

Les résultats ne montraient pas de différence significative entre le groupe placebo et les deux autres groupes traitements aux niveaux des deux échelles (PANSS, SANS).

Enfin Vahia et al. [22] ont étudié des patients schizophrènes ou schizo-affectif présentant des symptômes dépressifs chez lesquels était évaluée l'action des antipsychotiques associés au citalopram ou au placebo sur les symptômes positifs et négatifs à l'aide de la PANSS.

Les résultats montrent une amélioration significative des symptômes négatifs dans le groupe citalopram, partiellement due à l'amélioration des symptômes dépressifs. Aucun effet n'a pu être relevé sur la PANSS Positive.

## Méta-analyses

La méta-analyse de Sepehry et al. [23] montrait que l'ajout d'antidépresseurs à un antipsychotique s'avérait modérément bénéfique.

Rummel et al. [24] ont conduit une méta-analyse des études contrôlées et randomisées en vue de déterminer l'efficacité d'une combinaison antidépresseur-antipsychotique par rapport à l'efficacité d'antipsychotique en monothérapie chez des patients présentant des symptômes négatifs persistants. L'objectif était de montrer une baisse des symptômes négatifs. Au total, sept études ont été retenues réalisant une inclusion de deux cent deux patients.

Parmi les sept études, dans six d'entre elles les patients étaient traités par antipsychotiques de 1<sup>e</sup> génération. Ont été exclues :

- les études comprenant des patients associant symptômes positifs et symptômes négatifs ;
- les études comprenant des patients associant symptômes négatifs et symptômes dépressifs ;
- les études ne comparant pas l'association antipsychotique + antidépresseur *versus* antipsychotique *versus* placebo ;
- les études randomisées de façon inadéquate.

Ont été répertoriés :

- les taux d'abandon ;
- l'utilisation ou non d'anticholinergique ;
- les événements indésirables.

Les résultats montrent une tendance à la supériorité de l'association antipsychotique + antidépresseur par rapport à l'association antipsychotique + placebo.

Deux études [25,26] ont montré que beaucoup plus de participants dans le groupe recevant l'association ont eu une amélioration cliniquement significative des symptômes négatifs par rapport aux personnes affectées au groupe contrôle.

Deux études [27,25] ont montré de façon statistiquement significative des scores SANS inférieurs dans les groupes avec association par rapport aux groupes sous monothérapie.

Hayashi et al [26] ont montré seulement une tendance non statistiquement significative en faveur des groupes avec association concernant la variation moyenne du score total SANS.

Jockers-Scherubl et al. [28] ont utilisé le sous-score PANSS négatif, mais encore une fois trouvé seulement une tendance non significative en faveur de l'antidépresseur. Cependant, la combinaison des cinq dernières études a donné une différence statistiquement significative en faveur de la combinaison des antipsychotiques et des antidépresseurs. Des différences ont été observées selon les symptômes eux-mêmes : trois études ont fourni des données sur des aspects spécifiques des symptômes négatifs [25-27] : « l'émoussement affectif » de la SANS a montré un score plus faible statistiquement dans le groupe affecté au traitement expérimental dans l'étude de Spina et al [25]. Le changement moyen de « l'alogie » était statistiquement supérieur dans le groupe antipsychotique avec antidépresseur par rapport au groupe antipsychotique avec placebo dans l'étude de Hayashi et al. [26]. L'« avolition » diminuait de façon significative dans l'étude de Spina et al. [25] tandis qu'aucune différence significative n'était observée dans l'étude de Hayashi et al [26].

L'association antipsychotique-antidépresseur semble recommandée pour cette indication. Même si cela est une petite base pour juger des effets du traitement, cette

étude suggère que l'association des antipsychotiques aux antidépresseurs peut être une stratégie efficace. Bien que la diminution des symptômes négatifs n'était souvent qu'une tendance dans son ensemble, la méta-analyse a révélé une supériorité statistiquement significative.

Singh et al. [29] proposent une méta-analyse dans le but d'analyser l'efficacité sur les symptômes négatifs de l'ajout d'un antidépresseur au traitement antipsychotique chez des patients schizophrènes. Vingt trois études ont été incluses regroupant 819 patients.

Les antidépresseurs évalués dans les études étaient : mirtazapine, reboxetine, miansérine, trazodone, ritansérine, fluoxétine.

Les études ont été exclues si l'utilisation d'antidépresseur était dans le but de traiter une dépression post-psychotique, un trouble obsessionnel compulsif ou un épisode dépressif majeur, où si elles étudiaient l'utilisation d'un antidépresseur en monothérapie. Un critère de chronicité des troubles de deux ans a été retenu. Les études sélectionnées étaient en randomisation simple, en double aveugle, contrôlées et utilisant les échelles : SANS, PANSS, BPRS. Le critère de jugement principal était la différence entre le score de fin d'étude et celui de départ et la déviation standard des échelles. Les résultats montrent une taille d'effet moyenne. Les antidépresseurs ont été également évalués individuellement et en sous groupes. Les résultats ont montré des différences significatives pour la fluoxétine, la trazodone et la ritansérine tout en considérant la faible puissance de ces résultats compte tenu du petit nombre de patients dans les échantillons. Une amélioration de 20 % a pu être relevée. Les résultats montrent des effets bénéfiques de la fluoxétine, de la trazodone et de la ritansérine et ne retrouvent pas d'effets bénéfiques de la miansérine, de la mirtazapine, de la reboxetine, de la fluvoxamine, de la sertraline, de la paroxétine, et du citalopram. L'ensemble des études suggère que les antidépresseurs peuvent être considérés comme une stratégie de traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie et ainsi améliorer la qualité de vie.

## Discussion

Il existe des discordances dans les études comparatives. En effet, les résultats sont ne sont pas superposables selon l'outil d'évaluation utilisé.

Les méta-analyses présentent un certain nombre de limites : le faible nombre de patients inclus et le manque de recueil des autres molécules utilisées. La question latente à l'issue de tous ces travaux est celle de savoir si l'amélioration des symptômes négatifs est liée à l'amélioration des symptômes dépressifs.

L'ensemble des travaux met en avant la nécessité de distinguer les symptômes négatifs primaires et les symptômes négatifs secondaires [30] ainsi que celle de disposer d'outils plus spécifiques [31].

## Conclusion

Il est important de distinguer cliniquement symptômes dépressifs et symptômes négatifs. L'ensemble des études montre une tendance à l'efficacité des antidépresseurs associés aux antipsychotiques pour traiter les symptômes négatifs. Les méta-analyses existantes sont concordantes entre elles mais

manquent de puissance. En pratique courante l'utilisation des antidépresseurs associés aux antipsychotiques requiert l'attention quant aux interactions médicamenteuses. En effet, les taux plasmatiques des antipsychotiques peuvent être augmentés et ainsi engendrer des effets secondaires.

D'autre part, l'utilisation de l'escitalopram reste contre indiquée en association avec les antipsychotiques en raison du risque d'allongement du QT.

La question qui reste en suspend est celle de savoir si l'amélioration des symptômes négatifs est due à l'amélioration des symptômes dépressifs. De nouvelles études sont nécessaires pour pouvoir conclure.

## Liens d'intérêts

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

## Références

- [1] De Nayer AM, A.-M. ; Domken, A.-M. ; Dubois ,V. ; Gillain, B. ; Delatte, B. ; Floris, M. ; Mallet, L et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(7).
- [2] De Hert M, van Winkel R, Wampers M, Kane J, van Os J, Peuskens J. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):68-73.
- [3] Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(11):855-61.
- [4] Franck N. Clinique de la schizophrénie. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2013;10.
- [5] Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):789-94.
- [6] Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry* 1980;137:383-6.
- [7] Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980;280(6207):66-8.
- [8] Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, et al. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;384:51-9.
- [9] Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145(5):578-83.
- [10] Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT, Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30(2):119-23.
- [11] Kibel DA, Laffont I, Liddle PF. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:744-50.
- [12] Prosser ES, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE. Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1987;175(2):100-5.
- [13] Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):247-52.
- [14] Marder SR, Alphas L, Angheliescu IG, Arango C, Barnes TR, Caers I, et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150(2-3):328-33.
- [15] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76.
- [16] Alphas L, Morlock R, Coon C, van Willigenburg A, Panagides J. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument: A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training. *Psychiatry (Edmont)* 2010;7(7):26-32.

- [17] Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* 1993(22):39-44.
- [18] Neill JC, Harte MK, Haddad PM, Lydall ES, Dwyer DM. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(5):822-35.
- [19] Cho SJ, Yook K, Kim B, Choi TK, Lee KS, Kim YW, et al. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(1):208-11.
- [20] Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(5):686-90.
- [21] Usall J, Lopez-Carrilero R, Iniesta R, Roca M, Caballero M, Rodriguez-Jimenez R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of reboxetine and citalopram as adjuncts to atypical antipsychotics for negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2014;75(6):608-15.
- [22] Vahia IV, Lanouette NM, Golshan S, Fellows I, Mohamed S, Kasckow JW, et al. Adding antidepressants to antipsychotics for treatment of subsyndromal depressive symptoms in schizophrenia: Impact on positive and negative symptoms. *Indian J Psychiatry* 2013;55(2):144-8.
- [23] Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(4):604-10.
- [24] 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.
- [25] Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(4):281-5.
- [26] Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T, et al. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(4):199-205.
- [27] Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1992;31(7):698-704.
- [28] Jockers-Scherubl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(1):27-31.
- [29] Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197(3):174-9.
- [30] Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(5):788-99.
- [31] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr., Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32(2):214-9.