

## Les symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ?

### *Negative symptoms in schizophrenia: what progress?*

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

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

**L**es symptômes négatifs de la schizophrénie restent un défi pour les psychiatres et une souffrance pour les patients et leurs familles. Dans ce domaine la recherche semble avoir peu progressé et les traitements sont loin d'être pleinement satisfaisants. Devant une telle situation, plusieurs auteurs ont interrogé la validité du concept, ce dont témoignent un certain nombre de revues historiques et/ou psychopathologiques parues récemment [1-3].

Il nous a semblé utile, en préambule à ce colloque, de rappeler un « état des lieux » établi il y a dix ans, à l'instigation du NIMH (National Institute of Mental Health) et publié sous forme de conférence de consensus sur les symptômes négatifs [4]. Cette conférence avait retenu onze points consensuels que nous allons rappeler brièvement :

- Les symptômes négatifs constituent un domaine spécifique pour ce qui est de l'indication thérapeutique ;

Ce point visait à développer une stratégie de recherche ciblant de façon distincte les symptômes négatifs, pour autant que de les confondre dans une même physiopathologie avec les symptômes positifs, a débouché sur un relatif échec en matière de nouveaux traitements ;

- Les symptômes négatifs et les troubles cognitifs représentent des domaines séparés ;

Ce point insistait sur la corrélation relativement faible de ces deux domaines, corrélation variable selon le trouble cognitif en cause, et se justifiait également par le point 3 de consensus ;

- Les symptômes négatifs ont une validité apparente en tant que manifestations de la maladie et par le seul fait qu'ils représentent une perte ou une diminution de fonctions normales ;

Ce point signifiait que si l'influence des troubles cognitifs sur la qualité de vie n'était qu'indirecte, celle des symptômes négatifs était directement reconnaissable par la perte des fonctions qu'ils occasionnaient ;

- Les symptômes négatifs persistants et cliniquement

significatifs représentent un besoin thérapeutique non couvert dans une grande proportion de cas ;

Ce point mettait l'accent sur la différence existant entre les « moyennages » effectués dans les essais cliniques et la proportion de patients sévèrement atteints en pratique quotidienne qui méritent une intervention spécifique ;

- La distinction entre symptômes négatifs primaires et symptômes négatifs secondaires n'est pas essentielle en matière d'essais thérapeutiques ;

Ce point soulignait que, vu la faible proportion de patients présentant des symptômes négatifs primaires, les essais cliniques devaient recruter des patients présentant des symptômes négatifs persistants (qu'ils soient primaires ou secondaires) mais à condition de contrôler les principales sources de symptômes négatifs secondaires ;

- Le design exemplaire dans ce domaine consiste à inclure des patients stables dont les symptômes négatifs persistent malgré un traitement antipsychotique adéquat ;

Ce point suggérait que pour montrer sans ambiguïté l'efficacité d'un traitement sur les symptômes négatifs, il était nécessaire de réaliser des essais en double-aveugle, placebo contrôlés, en groupes parallèles et dans lesquels le traitement à l'épreuve était administré en co-traitement d'un antipsychotique de seconde génération. Ce design permettait en effet d'éliminer une amélioration des symptômes négatifs dépendant d'un effet non spécifique de l'antipsychotique ;

- Le design précédemment évoqué est moins satisfaisant quand l'antipsychotique à l'épreuve possède un large spectre d'action ;

Ce point découlait du précédent pour dire qu'un médicament à large spectre pouvait effectivement revendiquer une supériorité mais que dans ce cas son efficacité sur les symptômes négatifs serait moins spécifique ;

- En matière de symptômes négatifs, il convient de mieux définir quelle est la taille de l'effet cliniquement attendu qui soit significative ;

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jazorin@ap-hm.fr](mailto:jazorin@ap-hm.fr) (J.-M. Azorin).

Ce point insistait également sur la spécificité de l'effet attendu en pratique, vu les possibilités d'amélioration liées à d'autres facteurs moins spécifiques ;

- La durée de l'essai clinique doit varier en fonction du but recherché ;

Dans la même logique, le groupe distinguait les études préliminaires (de type « proof of concept ») et les essais destinés à montrer la persistance de l'effet (essais pour l'enregistrement). Les premiers devaient durer de 4 à 12 semaines, les seconds 6 mois environ ;

- Les différents domaines propres aux symptômes négatifs sont susceptibles d'avoir des substrats biologiques différents et peuvent donc représenter des cibles thérapeutiques différentes ;

Ce point développait une idée qui commençait à émerger, à savoir l'hétérogénéité possible des différents symptômes négatifs, qui si elle était démontrée, pourrait expliquer le danger qu'il y avait à les regrouper dans une même rubrique. Des effets spécifiques pouvaient alors ne pas apparaître dans les essais cliniques ;

- En lien avec le point précédent des échelles plus spécifiques telles la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) sont préférables.

Sans exclure l'utilisation des autres échelles, ce point enfonçait le clou dans la perspective d'une évaluation plus spécifique de l'effet recherché.

La revue de ces différents points aboutissait à trois recommandations :

1. Le développement d'échelles encore plus spécifiques, en lien avec l'identification des différents substrats possibles.

2. La validation de telles échelles et leur utilisation dans des essais cliniques.
3. Le développement de molécules dotées d'un profil d'action spécifique.

Les différentes interventions de ce colloque, sans prétendre à un nouvel état des lieux dix ans après, doivent être lues sur l'arrière-plan de ce consensus, afin que chacun soit à même d'évaluer si et dans quelle mesure quelques avancées significatives se sont effectivement produites.

## Liens d'intérêts

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

## Références

- [1] Messinger JW, Trémeau F, Antonius D et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev* 2011;31:161-8.
- [2] Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W et al. Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:710-724.
- [3] Azorin JM, Belzeaux R, Adida M. Negative symptoms in schizophrenia: where we have been and where we are heading. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2014;20:801-8.
- [4] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-19.