



HAL
open science

Évaluation de l'efficacité de la stimulation électrique transcrânienne à courant continu sur les symptômes négatifs et les dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie

Camille Larrouy

► **To cite this version:**

Camille Larrouy. Évaluation de l'efficacité de la stimulation électrique transcrânienne à courant continu sur les symptômes négatifs et les dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01400749

HAL Id: dumas-01400749

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01400749>

Submitted on 22 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA STIMULATION ÉLECTRIQUE
TRANSCRANIENNE À COURANT CONTINU SUR LES SYMPTÔMES NÉGATIFS
ET LES DYSFONCTIONS SEXUELLES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 15 septembre 2016

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Camille LARROUY

Née le 23 Novembre 1987 à Nice

Examineurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Président du Jury

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY

Assesseur

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES

Assesseur

Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER

Assesseur

Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA

Assesseur et Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA STIMULATION ÉLECTRIQUE
TRANSCRANIENNE À COURANT CONTINU SUR LES SYMPTÔMES NÉGATIFS
ET LES DYSFONCTIONS SEXUELLES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 15 septembre 2016

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Camille LARROUY

Née le 23 Novembre 1987 à Nice

Examineurs de Thèse :

Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Président du Jury
Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY	Assesseur
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES	Assesseur
Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA	Assesseur et Directeur de thèse



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme. BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Anne lyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. HARTER Michel
M. BLAIVE Bruno	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BOQUET Patrice	M. LALANNE Claude-Miche
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTE Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CHATEL Marcel	M. LOUBIERE Robert
M. COUSSEMENT Alain	M. MARIANI Roger
M. DARCOURT Guy	M. MASSEYEFF René
M. DELLAMONICA Pierre	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FRANCO Alain	M. ORTONNE Jean-Paul
M. FREYCHET Pierre	M. SCHNEIDER Maurice

M.GERARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick

M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mme ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérard	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur BENOIT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir transmis votre savoir au travers de vos enseignements, et de votre disponibilité au cours de mes dernières années d'internat passées au CHU.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur PRINGUEY,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour la bienveillance et l'enthousiasme que vous portez à l'égard de ce travail. Votre finesse clinique a été essentielle tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur RAUCOULES

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre implication au sein de la psychiatrie témoigne de la transversalité de notre discipline et renforce la valeur de notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur CHEVALLIER

Vous me faites l'honneur de juger et de participer à ce jury de thèse. Ce fut un immense plaisir et honneur d'avoir assisté à vos enseignements. Vos conseils m'ont été précieux tout au long de mon internat dans ma pratique de la sexologie. Votre présence pour juger ce travail était indispensable.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur GIORDANA

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Merci de m'avoir guidée pour cette thèse mais aussi tout au long de mon internat au CHU. Je te suis également reconnaissante de m'avoir fait confiance, ainsi que d'avoir pu bénéficier de tes connaissances et de ta finesse clinique. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi dans un proche avenir.

Sois assuré de ma sincère gratitude.

Au Docteur Claire ROMETTI,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, tout ce que tu as pu m'apporter. Merci pour ta patience, ton honnêteté, et ces fous rires. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés, tu es un exemple pour moi. Je te serai reconnaissante à jamais et je te souhaite le meilleur à venir.

Au Docteur Laurent GUGENHEIM

Merci d'avoir été mon chef au M1A, de m'avoir montré un autre aspect de la psychiatrie, pour ta patience également face à mes coups de gueule et de m'avoir transmis une certaine rigueur. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

Au Docteur Frantz KOHL,

Merci de m'avoir accueillie au CPJ, pour votre bienveillance, et votre sens clinique affuté. Je vous témoigne toute ma reconnaissance.

A Mlle Bianca GAUBERT,

Merci pour ton implication dans ce travail, et ces moments off de rigolade. Je suis heureuse de pouvoir continuer cette étude avec toi.

Aux Chefs et aux équipes que j'ai rencontré durant mon internat :

Aux équipes de Pierrefeu, et de Sainte Marie.

Au Dr LAY-MACAGNO qui m'a guidée lorsque j'étais encore un bébé interne.

Au Docteur « Papa » BOTTARI et l'équipe Formidable du D4

À l'équipe du M2A, du M1A, et aux merveilleux soignants du CPJ et du M2B, à Sandra pour la Liaison et les chansons entre P1 et P2, Aux secrétaires au top « Maman » Marion et Martine, à cet amour de Sandrine, aux Cadres Marc et Thierry, aux super psychologues Bernard et Régis et géniaux neuropsychos Nelly et Claude, au Dr Nabil Bedira pour sa gentillesse et ses discussions constructives, à Marie France pour son café-sourire du matin lorsque j'ai encore la tête dans mes oreillers.

Au Docteur Philippe Feuillade, merci de m'avoir aidé à faire les bons choix, et fait en sorte que je ne doute jamais.

À ma FAMILLE, pour tout l'amour que vous me portez.

À mes très chers parents,

Merci à mon Papa de m'avoir transmis le goût de la médecine et celui du travail bien fait, de m'avoir soutenue dans mes choix, et de m'avoir aidée à trouver ma voie de ma P1 jusqu'à ce jour.

Maman, merci de m'avoir rendu la vie si facile, pour ton soutien inébranlable et ta patience, ainsi que de m'avoir portée jusqu'à maintenant, dans la joie ou l'adversité.

Sachez que je vous aime plus que tout.

À ma Marraine d'amour, ma cousine, ma sœur, Laurence,

Que ferais-je sans toi ? Tu es tellement formidable, merci d'être la chaque jour à mes côtés, pour décompresser ou pour pleurer, tu es la meilleure épaule du monde.

À mes deux grands Frères, Guillaume et Manuel,

Je sais que je vous en ai fait voir des vertes et des pas mûres, je vous ai souvent cassé les oreilles, mais sachez que votre petite « Mussolina - Hitler » vous aime de tout son cœur. Merci d'avoir subi mes phases maniaques sans broncher (ou presque...).

À Alex, mon filleul que j'aime à la folie,

Je crois que tu sais à quel point je t'aime, et je suis fière de voir le superbe jeune homme que tu es devenu, beau, humble et drôle. Je t'aime à la folie (quoi je l'ai déjà dit ?^^).

À Patrick,

Merci pour ta patience, ton écoute, mais aussi pour tes blagues pourries au téléphone, et quand tu fais semblant d'être un boulet pour faire vriller ta femme et ma mère.

À la mémoire de mes grands -parents,

À Jeanne D'Arc et L'évêque de Beauvais Pierre Cauchon.

A Mes amis, pour la joie que vous me procurez chaque jour.

À Matthieu,

Tu sais déjà tout, tu es comme un frère, mon jumeau (en encore plus maléfique), merci d'avoir été là pour tous les moments importants de ma vie, j'espère que tu seras toujours là pour les prochains.

À Jean-Michel, JMGB

Je pense que tu sais déjà à quel point je te suis reconnaissante d'être entré dans ma vie (avec un flacon de Purell xD). Je sais que notre amitié est solide. Merci de me remettre sur le droit chemin de temps en temps et de me rappeler ce pour quoi je me bats tous les jours. J'espère que tu trouveras ton bonheur au Canada.

À Célia,

Ma chérie, tu es plus qu'une amie, je suis tellement heureuse d'avoir pu croiser ta route, de l'inté au Férium jusqu'à ce soir... J'espère qu'on continuera nos aventures <3

À Mes 2 acolytes, Manu et Jano,

A nos soirées de Nice à Monaco en passant par Eze, nos voyages, les KTV, nos histoires et notre amitié tout simplement.

À Anna pour ta gentillesse et tout ce que tu m'as apporté, merci d'avoir été là quand je perdais pieds ; Vanessa pour ton soutien sans faille, nos années en DIU et nos rando rollers, Robin et Max pour votre écoute surtout lorsque je dis n'importe quoi :D ; Camille P. pour nos moments passés ensemble ; Sylvain pour nos discussions d'alcooliques même lorsqu'on est sobres ; Dumé pour nos discussions de sexologues sans queue ni tête (et surtout sans... tête ;) ; Marie pour tes conseils, ton écoute et tout le reste ;) , Laure pour les fou-rires et les infos sur radiopotins, Florent et Laura pour vos conseils et votre gentillesse ; Chris pour nos délires et nos discussions existentielles sur la vie; Jenny et Régis pour m'avoir remis sur pieds et m'avoir redonné confiance en moi, merci à vous 2 d'être entrés dans ma vie ; Diane pour nos afterworks, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir tendu la main ; Julien mon fillot, même si on se voit peu tu es toujours là et c'est génial de se retrouver à chaque fois ; Audrey ma super Co-interne, pour ce semestre au M2A ou tu as été au top pour tout ; Audrey

3G pour ta franchise et cette Cup de folie (et cette merveilleuse randonnée kayak^^) ; Marion et Mika pour votre sincérité et avoir toujours été là pour moi ; Ma Flow pour ton amitié et ta bonne humeur je suis tellement heureuse que tu reviennes à Nice ; Baptiste pour nos années lycées et notre amitié infaillible ; Auriane, Fleur et Camille D. mes chéries patineuses d'amour pour tout ce que vous m'avez apporté depuis presque 15 ans j'ai vécu les plus belles années de ma vie avec vous.

Et à Éric De Mena.

Au Patinage Artistique, le seul véritable amour de ma vie...

À toutes ces belles personnes qui ont un jour croisé ma route.

Au Rock et à l'Électro.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	17
1ÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	18
I. SYMPTÔMES NÉGATIFS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE.....	18
A. DÉFINITIONS ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES.....	18
1. Généralités et Définitions.....	18
2. Caractéristiques des Symptômes négatifs dans la Schizophrénie.....	18
a. Sous Dimensions Cliniques des Symptômes négatifs.....	19
b. Symptômes négatifs primaires et secondaires.....	21
c. Symptômes négatifs et autres dimensions cliniques.....	22
3. Atteinte du Plaisir, du Désir et de la Motivation dans la schizophrénie.....	24
a. Trouble du Plaisir dans la schizophrénie : Anhédonie.....	24
b. Trouble de la Motivation dans la schizophrénie : Avolition.....	25
c. Aspects neurobiologiques liés à l'Anhédonie et l'Avolition.....	26
B. PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTÔMES NÉGATIFS.....	29
1. Apports de l'Imagerie Structurale.....	29
a. Lobes Frontaux.....	29
b. Lobes Temporaux.....	29
2. Apports de l'Imagerie Fonctionnelle.....	30
3. Apports de l'Imagerie Fonctionnelle.....	31
a. Hypothèse Dopaminergique.....	31
b. Hypothèse Glutamatergique.....	32
c. Hypothèse Sérotoninergique.....	32
d. Hypothèse Noradrénergique.....	32
C. ÉVALUATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS.....	33
D. PRONOSTIC ET RETENTISSEMENT FONCTIONNEL.....	36
E. PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES NÉGATIFS.....	37
1. Traitements pharmacologiques.....	37

a. Neuroleptiques de première génération.....	37
b. Antipsychotiques atypiques.....	37
2. Autres types de prise en charge.....	38
3. Traitement par stimulation cérébrale non invasive.....	39
Résumé sur les Symptômes Négatifs.....	39

II. DYSFONCTIONS SEXUELLES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

CARACTÉRISTIQUES DE LA SEXUALITÉ DANS LA SCHIZOPHRÉNIE.....41

A. CARACTÉRISTIQUES DE LA SEXUALITÉ DANS LA SCHIZOPHRÉNIE..41

B. PRÉVALENCE DES DYSFONCTIONS SEXUELLES.....41

C. ÉTIOLOGIE DES DYSFONCTIONS SEXUELLES.....42

1. Iatrogénie Médicamenteuse.....43
2. Symptômes de la maladie.....46
3. Conséquences sociales de la maladie.....47
4. Comorbidités psychiatriques.....47
5. Comorbidités somatiques.....47
6. Evènements de vie.....47
7. Fausses croyances et manque de connaissances.....48

D. ÉVALUATION DE LA SEXUALITÉ DANS LA SCHIZOPHRÉNIE.....48

E. RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES DYSFONCTIONS SEXUELLES.....49

F. PRISE EN CHARGE DES DYSFONCTIONS SEXUELLES.....49

1. Information et Education sexuelle.....50
2. Adaptation du traitement pharmacologique de la schizophrénie.....50
3. Place des traitements sexologiques.....50
4. Recours à un Sexothérapeute.....51
5. Traiter les comorbidités.....51

Résumé sur les Dysfonctions Sexuelles dans la Schizophrénie.....	52
--	----

III. LA STIMULATION ÉLECTRIQUE TRANSCRANIENNE EN COURANT CONTINUE.....54

A. HISTOIRE DE LA TDCS.....54

1. De l'antiquité à sa découverte au 18^{ème} Siècle.....54

2. Du déclin transitoire à la recherche moderne.....	55
B. PRINCIPES DE LA TDCS.....	56
A. Mécanismes d'action cérébrale.....	58
a. Modèles Animaux.....	59
b. Chez l'Homme.....	60
c. Sécurité d'Utilisation.....	61
B. Avantages de la technique.....	62
C. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE.....	63
Conclusion de la 1 ^{ère} Partie.....	65

2EME PARTIE : ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA STIMULATION ÉLECTRIQUE TRANSCRANIENNE À COURANT CONTINU (TDCS) SUR LES SYMPTÔMES NÉGATIFS ET LES TROUBLES SEXUELS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE.....66

I. MÉTHODOLOGIE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	66
A. OBJECTIF PRINCIPAL.....	66
B. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	66
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	66
A. PLAN EXPERIMENTAL.....	66
B. SELECTION DES PATIENTS.....	67
C. INTERVENTION.....	68
D. ÉVALUATIONS CLINIQUES.....	71
E. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	76
F. PROTECTION DES PERSONNES.....	79
III. RÉSULTATS.....	80
A. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS.....	80
B. PATIENT N°1 : Mr M.....	81
C. PATIENT N°2 : Mr T.....	86
D. PATIENT N°3 : Mr N.....	92
E. PATIENT N°4 : Mr J.....	97

IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	102
A. DISCUSSION AUTOUR DU PATIENT N°1.....	102
B. DISCUSSION AUTOUR DU PATIENT N°2.....	104
C. DISCUSSION AUTOUR DU PATIENT N°3.....	105
D. DISCUSSION AUTOUR DU PATIENT N°4.....	106
E. DISCUSSION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS.....	108
1. Difficultés de recrutement.....	108
2. Effets de la tDCS sur la sexualité et les symptômes négatifs.....	109
3. Facteurs limitant.....	110
a. Outils d'évaluation.....	110
b. Caractéristiques cliniques des patients.....	111
c. Sujets contrôles et effet placebo.....	112
d. Retentissement sur l'autonomie et la qualité de vie.....	113
F. PERSPECTIVES.....	113
CONCLUSION.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	115
ANNEXES.....	140
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	156
RÉSUMÉ.....	157

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASEX : Arizona Sexual Experience Scale

CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

CPFDL : Cortex Pré-Frontal Dorso-latéral

COF : Cortex Orbito-Frontal

DS : Dysfonctions Sexuelles

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EGF : Echelle de Fonctionnement Global

IPDE 5 : Inhibiteur de la PhosphoDiEsterase 5

LARS : Lille Apathy Rating Scale

NIMH : Institut National de la Santé Mental

NMDA : N – Methyl – D- Aspartate

rTMS : Stimulation transcrânienne à résonance électromagnétique

SN : Symptômes Négatifs

SANS : Scale for the Assesment of Negative Symptoms

PANS : Positive And Negative Syndrome Scale

TEPS : Temporal Experience Pleasure Scale

tDCS : Stimulation Electrique transcrânienne à Courant Continu

INTRODUCTION :

La Schizophrénie est une pathologie fréquente (environ 1% de la population) sévère et invalidante, et parmi les différentes dimensions cliniques de cette maladie, les symptômes négatifs ont un impact important sur le retentissement fonctionnel et sexuel des patients. En effet, la sexualité joue un rôle prépondérant sur la qualité de vie des hommes et des femmes, qu'ils soient indemnes ou non d'une pathologie psychiatrique.

Les traitements pharmacologiques actuels permettent d'agir efficacement sur les symptômes positifs de schizophrénie, mais leur action reste limitée dans la prise en charge des symptômes négatifs et influent également sur la sexualité en favorisant d'avantage des symptômes sexuels déjà existants.

Les techniques de stimulation cérébrale non-invasive sont actuellement en plein essor dans le traitement des troubles neurologiques et psychiatriques. La Stimulation Électrique Transcrânienne à Courant Continu (tDCS) a déjà fait ses preuves dans la prise en charge des états dépressifs caractérisés et les Hallucinations résistantes dans la schizophrénie. Peu d'études se sont penchées sur l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs et encore moins sur des sous-dimensions comme l'anhédonie (perte du plaisir) et l'avolition (baisse de motivation). La plupart des études sur la sexualité dans la schizophrénie se sont limitées à la iatrogénie médicamenteuse, tandis que la préservation de la fonction sexuelle sous antipsychotiques est devenue un élément déterminant dans le choix de la molécule pour les industries pharmaceutiques.

Cette étude randomisée, multicentrique, en double aveugle versus placebo s'intéresse donc à une potentielle efficacité de la tDCS au travers des sous-dimensions des symptômes négatifs, chez une population de patients schizophrènes traités par antipsychotiques présentant une dysfonction sexuelle associée aux symptômes de la maladie.

1ÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. LES SYMPTÔMES NÉGATIFS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

A. DÉFINITIONS ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

1. Généralités et Définitions

L'histoire des symptômes négatifs (SN) dans la schizophrénie remonte aux pionniers allemands Kraepelin et Bleuler, au 19^{ème}/début du 20^{ème} siècle Anglais, aux écoles Américaines et Françaises de la pensée, et à Hippocrate ainsi qu'à Alcméon de Croton (5^{ème} siècle avant J-C) (Malaspina et al. 2014, Pringuey et al. 2015).

En discutant de «démence précoce» (terme de précurseur de la schizophrénie), Kraepelin (1856- 1914) a été particulièrement frappé par des caractéristiques affectives comme l'émoussement émotionnel, induisant un déficit motivationnel traduit par de l'indifférence, un manque d'intérêt et un déficit d'élan sentimental. (Pringuey et al. 2015). Un peu plus tard, Bleuler (inventeur du terme schizophrénie) a affirmé que la capacité à ressentir les émotions était intacte malgré l'absence de volonté dans la recherche des émotions (d'où le terme d'«anhédonie anticipatoire » (Heckers, 2011)).

Néanmoins, sans doute à l'insu de Kraepelin et Bleuler, la notion de « symptômes négatifs » (et de symptômes positifs) a été initiée par le neurologue anglais Reynolds au 19^{ème} siècle, qui, en référence à l'épilepsie, distinguait des symptômes comme l'anesthésie en « négatifs » (« loss ») des autres symptômes comme les spasmes en « positifs » (« gain ») (Messinger et al. 2011).

150 ans plus tard, en contraste avec les symptômes positifs de la schizophrénie (où délires et hallucinations, etc., sont «ajoutés»), le terme «négatif» implique la perte de comportements, d'intérêts, de motivation et du désir, incarnés par l'avolition et les «expressions diminuées» (Tableau 1).

2. Caractéristiques des Symptômes négatifs de la schizophrénie

Les critères diagnostiques de la schizophrénie tels que définis dans le DSM-5 sont un ensemble de symptômes hétérogènes qui peuvent être regroupés en 5 dimensions cliniques:

les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, le comportement désorganisé (dysfonction psychomotrice) et les symptômes négatifs.

Le diagnostic de schizophrénie inclut des symptômes positifs et négatifs. Les symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations) sont définis comme des excès ou distorsions des fonctions normales, alors que les symptômes négatifs se réfèrent à « une absence de niveau normal d'activation, d'initiative et d'affects » (définition toujours actuelle d'Andreasen datant de 1989).

Les symptômes négatifs sont donc une caractéristique essentielle de la schizophrénie et doivent être considérés comme une dimension clinique distincte (Blanchard et Cohen, 2006, Liddle, 1987).

a. Sous dimensions cliniques des Symptômes Négatifs

Tableau 1 : *Caractéristiques des 5 sous domaines de symptômes négatifs : les 5 A*

Affect émoussé (expressions émoussées)	réduit l'intensité et la portée de l'expression émotionnelle qui se manifeste par l'intermédiaire de modes vocaux et non-verbaux de communication, y compris l'intonation (la prosodie), l'expression du visage, les mains/gestes et mouvements du corps.
Alogie (pauvreté du discours)	Diminution de la quantité de la parole, la parole spontanée est réduite avec une perte de la maîtrise de la conversation.
Anhédonie (capacité réduite à éprouver du plaisir)	Anticiper une récompense, expérience agréable récréative ou autre («wanting») est plus marquée et constante avec des facultés affaiblies (anhédonie anticipatoire) que l'appréciation ("liking") de l'expérience elle-même (anhédonie consommatoire).
Amotivation/ Avolition (perte de la volonté)	Déficits dans l'initiation et le maintien de comportements orientés vers un but, comme le travail, les études, le sport, l'hygiène personnelle et les tâches quotidiennes, notamment en exigeant un effort (cognitif ou physique) et une organisation importante. Il existe aussi des déficits dans le désir d'entreprendre de telles activités, liés à l'apathie et le manque d'énergie.

Asociabilité (retrait social)	Diminution de l'intérêt et de l'appréciation des interactions sociales avec les autres, comme la famille et les amis. Comprend également la perte d'intérêt dans les relations intimes (sexuelles) indépendamment de tous les problèmes somatiques. Pour les enfants, peut correspondre à une perte d'intérêt à jouer ensembles.
--	--

L'Institut national de la santé mentale (NIMH), lors de la déclaration de consensus de 2005 a joué un rôle important dans l'évolution des SN (Kirkpatrick et al. 2006). Ce document illustre les domaines fondamentaux suivants : anhédonie, asociabilité, avolition, alogie et affect émoussé (tableau 1) (Messinger et al. 2011). Alors que le DSM-III a eu tendance à négliger les SN à l'instar des symptômes positifs (sauf pour la pauvreté de la parole), l'avolition et l'émoussement affectif ont fait leur entrée dans la version révisée du DSM-III-R. Plus tard, l'avolition, l'alogie et l'affect émoussé ont été reconnus dans le DSM-IV.

Malaspina et al. (2014) soulignent également que les éléments diagnostiques de la schizophrénie semblent évoluer à nouveau avec l'avènement du DSM-5 (figure 1) (Blanchard et al. 2011, Heckers et al. 2013 et Tandon et al. 2013). Dans le DSM-5, les SN sont définis comme avolition (ou diminution de la motivation), asociabilité, anhédonie anticipatoire et diminution de l'expression émotionnelle, intégrant affect émoussé et - implicitement - l'alogie (pauvreté du discours) (Tableau 1). L'Avolition serait définie, par exemple, par un manque de comportements orientés vers un but et auto-initiés, alors que l'expression émotionnelle restreinte serait révélée par une pauvreté du discours et de la communication non-verbale (paralinguistique) comme les expressions faciales et les gestes de la main (Blanchard et al. 2011, Barch et al. 2013, Heckers et al. 2013 et Tandon et al. 2013).

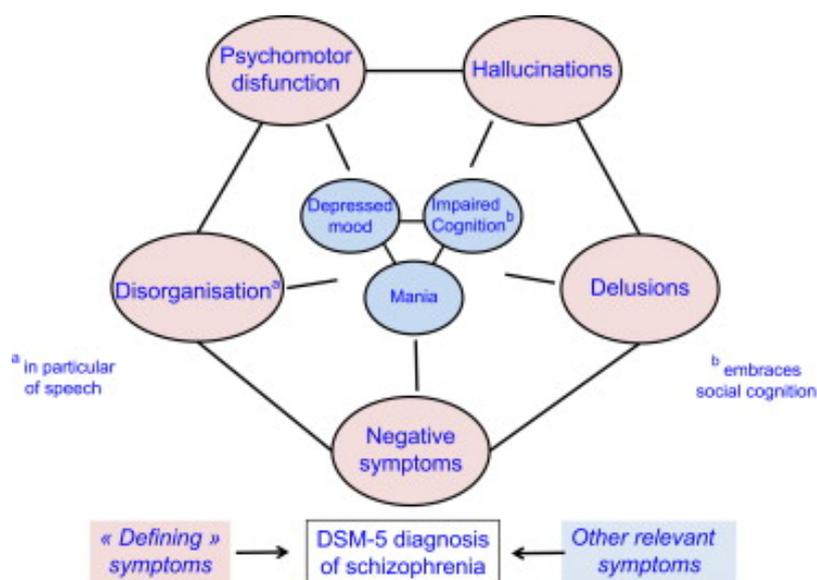


Figure 1 : Les symptômes négatifs comme l'un des cinq piliers de diagnostic de la schizophrénie dans le DSM-5. DSM-5 a identifié cinq symptômes «spécifiques» pour le diagnostic de la schizophrénie, qui devrait apparaître dans le cadre des observations et des entretiens : SN, hallucinations et délires (symptômes positifs), dysfonction psychomotrice (agitation, ralentissement, catatonie) et la désorganisation. Humeur dépressive, manie et troubles cognitifs (inclus dans les troubles de la cognition sociale) sont des critères supplémentaires à prendre en compte.

D'autre part, l'«Anhédonie» des SN, contrairement à la dépression, ne se traduit pas principalement par une incapacité à éprouver du plaisir ("Liking"). Plutôt, elle correspond à un déficit du plaisir anticipatoire («Wanting») comme en témoigne l'absence de comportements motivationnels et d'efforts dirigés vers un but (Berridge et Kringelbach 2013, Strauss et al, 2014 ; Tobboel et al. 2015) – comportements évocateurs de la notion de Kraepelin concernant l'altération de la volonté et de la motivation (Foussias et al, 2014, Gard et al, 2007, Pringuey et al. 2015).

Par ailleurs l'Anhédonie anticipatoire est indépendante du traitement médicamenteux et apparaît à la fois au premier épisode et dans la phase chronique de la maladie (Foussias et al. 2014).

b. Symptômes négatifs primaires et secondaires

Comme initialement conceptualisé par Carpenter et al. (1988), il est souhaitable de différencier les SN primaires inhérents au processus de la maladie elle-même de SN secondaires qui peuvent être une conséquence de l'exclusion sociale, le manque de

stimulation de l'environnement, un syndrome extrapyramidal du a un effet secondaire des traitements ou une comorbidité dépressive, etc. (Figure 2).

Il a été suggéré dans certaines études que les symptômes négatifs peuvent être retrouvés chez des patients naïfs de traitement médicamenteux ou « drug-naïve » au moment de leur admission, et chez près d'un tiers des patients schizophrènes chroniques (Figure 1). (Foussias et al. 2014, Kaiser et al. 2010 et Kirkpatrick et al. 2006)

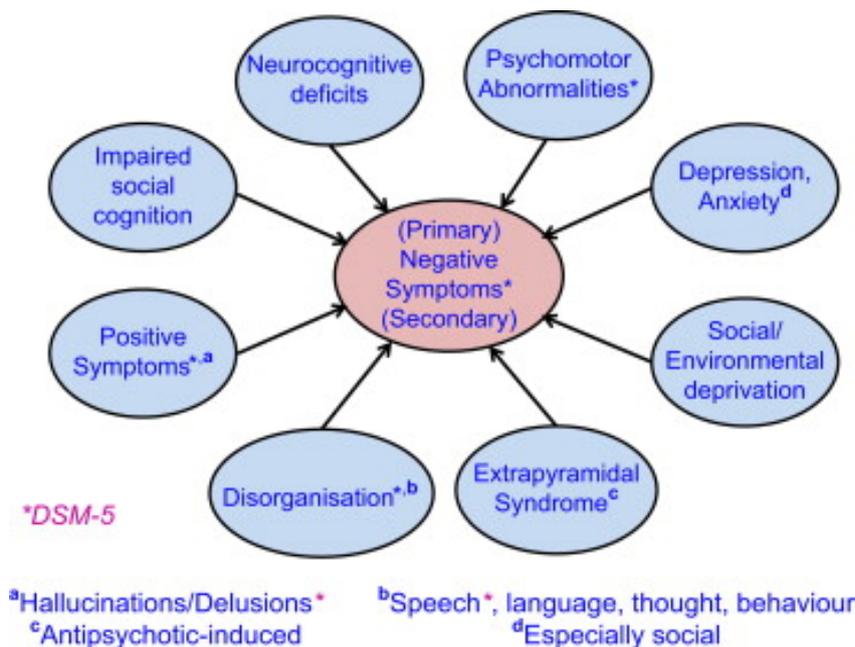


Figure 2 : *Induction et Aggravation des symptômes négatifs par divers facteurs liés à la schizophrénie. SN primaires sont inhérents à la physiopathologie de la schizophrénie, de la même façon que les symptômes positifs. Cependant, les symptômes positifs*

(persécution, méfiance paranoïa) - ainsi que d'autres syndromes cardinaux de la schizophrénie - peuvent exacerber les SN. En outre, SN secondaires peuvent être provoqués par des facteurs auxiliaires comme les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques, la dépression co-morbide ou même un manque de stimulation de l'environnement. Ainsi, les SN chez les patients peuvent effectivement tenir compte de causes multiples et incluent un bouquet de formes primaires et secondaires qui sont difficiles à différencier.

c. Symptômes négatifs et autres dimensions cliniques

La figure 3 met en évidence les interactions entre les différents domaines dysfonctionnels de la schizophrénie. Les troubles cognitifs, les symptômes positifs, le déficit

en cognition sociale, l'anxiété et la dépression ont tous un impact sur les symptômes négatifs. Réciproquement, les symptômes négatifs peuvent aggraver d'autres dimensions de la schizophrénie.

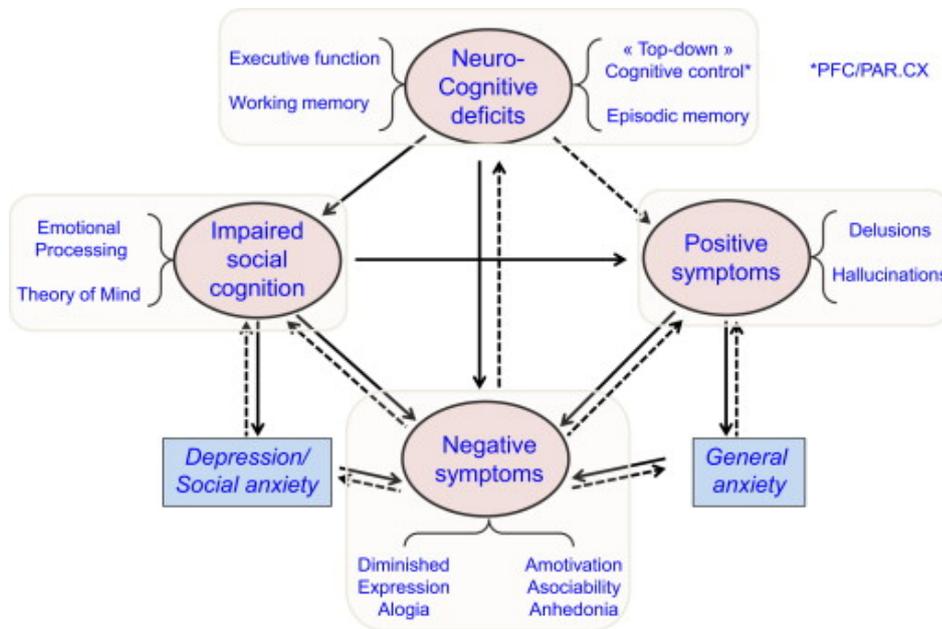


Figure 3 : La « boussole » de la schizophrénie : corrélation entre les symptômes négatifs et d'autres aspects fondamentaux de la maladie (Millan, 2014)

Dans ce contexte, le déficit en cognition sociale et les symptômes négatifs sont étroitement liés. Par exemple, le retrait social est à la fois un symptôme négatif et une conséquence d'un déficit en cognition sociale.

D'autre part, un manque de motivation pour engager des contacts sociaux renforcera les déficits en cognition sociale. Les troubles neurocognitifs, en particulier concernant les opérations de niveau supérieur, tels que les mécanismes nécessaires pour l'acquisition de récompense vont aggraver les symptômes négatifs. Un syndrome délirant de persécution peut également provoquer des symptômes négatifs secondaires. L'anxiété est souvent une comorbidité de la schizophrénie: elle est également provoquée par les symptômes positifs et peut aggraver les symptômes négatifs.

D'autre part, l'anxiété sociale a un impact directement sur le retrait social. La dépression est associée à des déficits dans les comportements liés à l'effort, qui, conjointement à l'anhédonie, vont diminuer la motivation. On peut également noter que l'altération de la cognition sociale peut aggraver, voire provoquer des symptômes positifs (délire, persécution) dus à une mauvaise interprétation des actions et des intentions d'autrui.

Parmi les sous dimensions de symptômes négatifs de la schizophrénie, les troubles du désir/plaisir (ou Anhédonie) et les troubles de la motivation (ou Avolition) ont un impact direct sur la sexualité avec un retentissement et un pronostic fonctionnel important. Dans les paragraphes suivants, nous allons donc nous intéresser d'avantage au désir et à la motivation sexuelle inhérents aux symptômes négatifs.

3. Atteintes du Désir, du Plaisir et de la Motivation dans la schizophrénie

a. Trouble du Plaisir dans la schizophrénie : Anhédonie.

L'anhédonie se définit comme une incapacité à éprouver du plaisir. C'est un symptôme polymorphe qui peut être envisagé selon 3 directions: le plaisir physique, lié aux différents sens incluant la sexualité, le plaisir interpersonnel ou social lié aux relations avec les autres et le plaisir intellectuel (Chapman et al.1976). En 1987, Donald Klein propose d'aborder le plaisir par sa dimension temporelle comprenant deux versants: le plaisir immédiat ou de consommation (plaisir de manger, lié à l'orgasme...) et le plaisir anticipé ou plaisir associé à la poursuite, à la recherche d'activité hédonique. L'exploration des troubles du plaisir dans la schizophrénie peut se faire par l'utilisation de différentes échelles validées comme la TEPS, " Temporal experience of pleasure scale" (Gard et al. 2006).

Selon Loas et al. (2002), la vie émotionnelle des patients souffrant de schizophrénie semble marquée par une dissociation entre l'expressivité et le vécu des émotions. L'atteinte de la composante subjective du plaisir n'évolue pas parallèlement à l'atteinte de la composante expressive. Concernant l'atteinte de la composante subjective du plaisir, dans la schizophrénie, Il a été montré un déficit de plaisir anticipé sans déficit de plaisir immédiat, en lien avec les niveaux d'anhédonie, plus présent pour les activités dirigées vers un but afin d'obtenir les récompenses désirées et corrélé avec le fonctionnement social (Gard et al.2006). La préservation du plaisir consommé par rapport au plaisir anticipé est retrouvée par plusieurs auteurs ayant utilisé la TEPS (Burbridge et Barch, 2007, Chan et al. 2010, Favrod et al.2009 ; Horan et al. 2010 ; Loas et al. 2009). Les patients vont moins anticiper les événements futurs plaisants et par conséquent, être moins à la recherche d'activités et d'expériences plaisantes. Le lien entre défaut d'anticipation du plaisir obtenu lors d'une

activité sexuelle et sexualité altérée peut donc être proposé. L'absence de symptômes négatifs serait associée à de meilleures capacités d'anticipation du plaisir (Chan et al. 2010). De plus une récente étude a montré que l'atteinte du plaisir anticipatoire était directement liée à l'avolition, entraînant une altération dans la motivation lorsque le plaisir anticipatoire se trouvait perturbé (Edwards et al. 2005). A noter qu'aucun item de la TEPS ne fait référence au plaisir sexuel. « J'aime quand les gens jouent avec mes cheveux » est l'item le plus proche d'une sensation agréable liée à un contact physique avec autrui, cette sensation est déjà peu partagée par les sujets sains. Cependant, des résultats contradictoires ont été publiés récemment. Premièrement, une étude sur les trois phases du plaisir (anticipation, expérience, mémoire) réalisée auprès de 70 participants atteints de schizophrénie à travers des stimuli visuels et sonores: l'anticipation (plaisir anticipatoire) ainsi que l'expérience du plaisir (plaisir consommé) étaient préservées dans la schizophrénie et les patients avaient un meilleur rappel du plaisir que les témoins (Tremeau et al.2010). Deuxièmement, pour d'autres auteurs, seul le plaisir consommé serait altéré dans la schizophrénie et cela en lien avec les effets des antipsychotiques atypiques sur l'expérience du plaisir (Strauss et al.2011). Des résultats opposés ont été proposés avec l'utilisation de la même échelle à 88 semaines chez 19 patients (Strauss et al.2011).

Au total, peu d'études ont été publiées concernant l'impact de la schizophrénie sur le plaisir anticipé et immédiat, avec des résultats contradictoires et l'utilisation quasi constante de la même échelle TEPS. Le lien entre les différents types de plaisir et la sexualité n'a pas fait l'objet de travaux de recherche pour l'instant dans cette population.

b. Trouble de la Motivation dans la Schizophrénie : Avolition

La motivation dans la schizophrénie est un facteur prédictif du fonctionnement ultérieur (Foussias et al. 2009, 2011). C'est le médiateur de l'association entre cognition et fonctionnement psychosocial (Nagakami et al. 2008). Les patients schizophrènes présenteraient un déficit de motivation en ce qui concerne la participation à des activités d'apprentissage, la motivation exerce aussi un rôle dans l'observance thérapeutique (Medalia et al. 2010). Il semble important de rappeler que la motivation sexuelle est essentielle dans la réalisation d'une activité sexuelle.

c. Aspects neurobiologiques liés à l'anhédonie et à l'avolition

L'anhédonie consommatoire « liking » couplée à l'anhédonie anticipatoire « wanting » semblent être indissociables des SN (Berridge et Kringelbach, 2013).

Les études d'imagerie chez les schizophrènes appuient cette interprétation et ont révélé des anomalies dans les processus liés à l'anticipation de la récompense (ou anhédonie anticipatoire), et de la motivation, de l'effort, les comportements d'approche et les actions dirigées vers un but requises pour l'acquisition: ces anomalies sont dues à un dysfonctionnement du striatum ventral (noyau accumbens) et du striatum dorsal (noyau caudé) en interaction avec le Cortex Préfrontal (CPF) (**Figure 4**). Les autres structures semblent également être impliquées, comme le cortex insulaire antérieur qui fait saillie au Cortex OrbitoFrontal et au striatum ventral, et mutuellement interconnecté avec l'amygdale. Cette dernière joue un rôle important dans la cognition sociale, le traitement des émotions, de l'humeur et des récompenses. De plus, son volume et son activité fonctionnelle sont diminués dans la schizophrénie. (Millan et al. 2014, Manoliu et al. 2013)

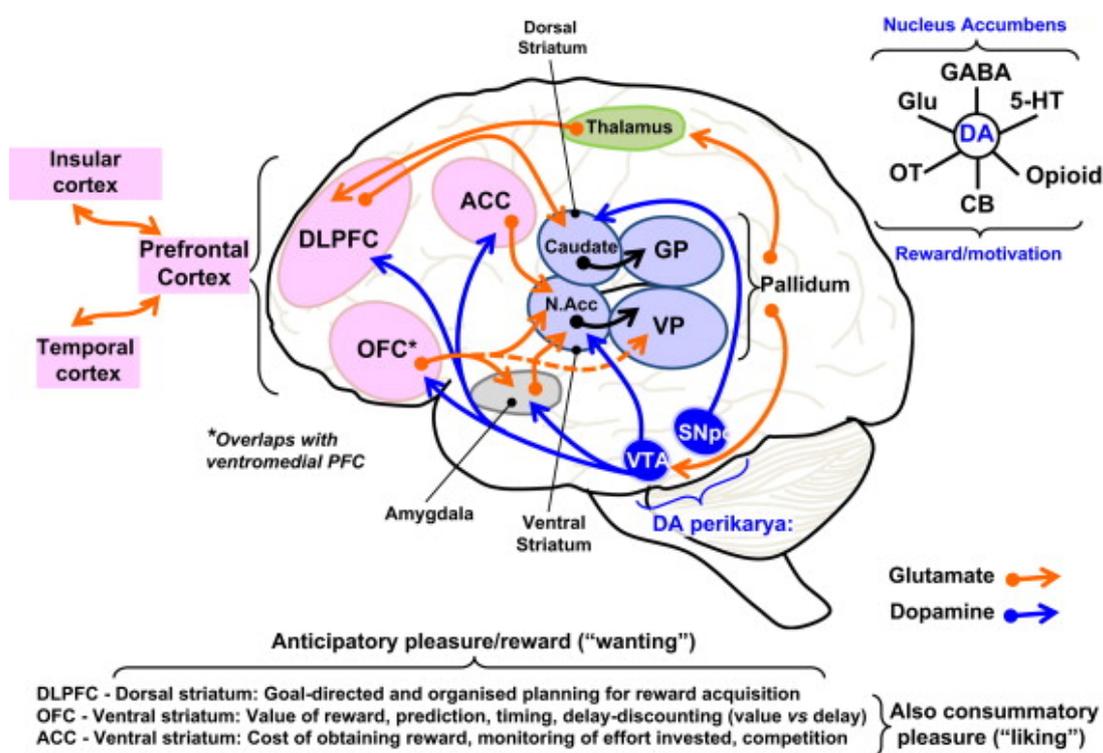


Figure 4 : Représentation schématique des circuits cérébraux touchés, en particulier en ce qui concerne les déficits d'anticipation de la récompense. Comme indiqué dans le texte, une

perturbation des réseaux cortico-fronto-temporaux a toujours été liée aux SN, tandis qu'une perturbation des boucles cortico-striatales est fortement impliquée dans l'avolition et l'anhédonie anticipatoire. Comme représenté, ces sous-domaines de SN reflètent le fonctionnement de plusieurs facultés, anatomiquement et fonctionnellement des voies allant du cortex préfrontal (CPF) au striatum ventral ou dorsal. De ces dernières régions, les voies se projettent vers des sous-régions du pallidum qui, via le thalamus et noyaux dopaminergiques de l'Aire Tegmentale Ventrale (VTA) ferment les boucles en saillie vers le CPF. Le noyau accumbens, lui aussi sous l'influence de l'amygdale, est une région essentielle pour la modulation de la récompense et le traitement des émotions. Plusieurs autres régions cérébrales impliquées dans les SN ne sont pas représentées pour des raisons d'espace (voir le texte). De nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans les SN, comme souligné pour les circuits de la motivation et l'anhédonie anticipatoire dans l'encart. Les abréviations qui ne sont pas dans le texte: ACC : cortex cingulaire antérieur; STG : gyrus temporal supérieur; GP : Globus pallidus; VP : pallidum ventral; SNpc : Substance noire, pars compacta; OT : ocytocine et Glu : glutamate.

Les déficits de motivation peuvent être analysés en plusieurs fonctions connues pour être compromise dans la schizophrénie (Fervaha et al, 2013, Gold et al. 2013 et 2015, Strauss et al. 2014), et médiée par les territoires contrastés du CPF et du striatum (**Figure 4**) :

Premièrement, un élément central de la motivation est la valeur perçue de la récompense par rapport à des désirs et des besoins. Le Cortex Orbitofrontal (COF) - qui joue un rôle clé avec le noyau accumbens dans le plaisir (Berridge et Kringelbach, 2013 et Kringelbach 2005) - agit en interaction avec le noyau accumbens et les mécanismes dopaminergiques pour étayer ces fonctions et sont perturbées dans la schizophrénie (Harvey et al. 2009, Strauss et al. 2014). L'Encodage défectueux de la récompense attendue dans la schizophrénie implique alors un dysfonctionnement du réseau COF-striatum, bien que d'autres régions riches en dopamine peuvent également être impliqués, comme le cortex insulaire, l'amygdale et l'hippocampe (Kring et Barch, 2014).

Deuxièmement, l'acquisition d'une récompense nécessite un effort et un coût (cognitif et/ou physique), dirigé par le cortex cingulaire antérieur avec le noyau accumbens par une signalisation dopaminergique. Leur intégrité fonctionnelle est essentielle pour décider d'opter

pour une plus grande récompense couplée à un effort supplémentaire, et les patients atteints de schizophrénie montrent à la fois une perturbation du cortex cingulaire antérieur et de cette fonction (Croxson et al. 2009, Fervaha et al. 2013, Gold et al. 2013, Strauss et al. 2013). Il convient également de mentionner que le couplage entre le dysfonctionnement cingulaire antérieur et le cortex insulaire (« réseau de saillance») peut expliquer les échecs pour traiter de manière appropriée la récompense dans la schizophrénie (Gradin et al., 2013).

Troisièmement, dans le contexte du comportement exploratoire, une action orientée vers un but doit être engagée afin d'obtenir une récompense, cette fonction semble dépendre du CPFDL qui, reflétant les voies dopaminergique intrinsèque, adrénérgique et d'autres mécanismes liés à la fonction exécutive, exerce un contrôle de haut en bas (« top-down control ») pour améliorer le comportement axé sur la récompense (Lesh et al. 2011, Millan et al. 2012). L'activité anormale du CPFDL dans la schizophrénie, conjointement avec l'altération des fonctions exécutives (coordination, planification, organisation), implique également des déficits dans l'initiation et le maintien d'un comportement de recherche de récompense dirigée vers un but (« goal-directed »). (Goghari et al. 2010, Kring et Barch, 2014, Millan et al. 2012, Strauss et al. 2013, Ursu et al. 2011).

Les observations ci-dessus fournissent des informations sur l'avolition et l'anhédonie anticipatoire des SN, non pas comme une perte de l'état hédonique et l'appréciation de la récompense en tant que telle, mais plutôt en termes de processus défectueux cortico-striataux intégrés, indispensables pour l'acquisition de la récompense et du plaisir anticipatoire. Ces déficits sont liés à des anomalies dans le traitement des émotions et des opérations neurocognitifs liés à la fonction exécutive et de la mémoire épisodique, en lien avec la participation des autres structures comme le lobe temporal, le cortex insulaire, l'amygdale et le complexe hippocampique (Gradin et al. 2011, Millan et al. 2012 et Ursu et al. 2011).

Finalement, les patients schizophrènes sont incapables de se réunir, se motiver et d'exploiter des informations sur d'anciennes expériences agréables dans la recherche d'actions dirigées vers un but et l'effort exigeant la réalisation d'une récompense future (Burbridge et Barch 2007, Kring et Barch 2014, Strauss et al. 2014).

B. PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTÔMES NÉGATIFS

De nombreuses études ont comparé des patients présentant des symptômes négatifs persistants et prédominants à d'autres dépourvus de symptômes négatifs, afin de repérer les circuits principaux touchés (Carpenter et al. 1988, Carpenter et al. 1999, Kirkpatrick et al. 2001, Kaiser et al. 2010). Différentes techniques ont été utilisées:

L'imagerie structurale par résonance magnétique (IRM) a permis de visualiser les modifications de volume de la substance grise des structures cérébrales spécifiques, l'IRM de diffusion d'examiner les perturbations de la substance blanche, et la neuro-imagerie fonctionnelle, principalement l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la tomographie à émission à photon (SPECT), de montrer les modifications de l'activité neuronale de régions cérébrales impliquées dans les symptômes négatifs.

1. Apports de l'imagerie structurale

a. Lobes temporaux

L'imagerie structurale a montré une association entre les symptômes négatifs et une diminution du volume de la substance grise au niveau du lobe temporal, en particulier le gyrus temporal supérieur (Sanfilippo et al. 2000, Yamasue et al. 2004, Galderisi et al. 2008, Cascella et al. 2010, Benoit et al. 2012, Fischer et al. 2012, Fusar-Poli et al. 2012, Hovington et Lepage, 2012, Vita et al. 2012, Fusar-Poli et al. 2013). Le lobe temporal est fortement interconnecté avec le lobe frontal et deux études structurales de la substance blanche (Kim et al. 2014) suggèrent que la perturbation de cette connexion est liée à la genèse des symptômes négatifs.

b. Lobes frontaux

Une réduction de volume de la substance grise a été trouvée dans différentes sous-régions frontales (Hovington et Lepage, 2012), incluant 1) le gyrus frontal inférieur, composante essentielle de la cognition sociale (Millan et al. 2012), et 2) le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur, en lien avec les circuits de la récompense (Sanfilippo et al. 2000, Yamasue et al. 2004, Galderisi et al. 2008, Schobel et al. 2009, Bergé et al. 2011, Takayanagi et al. 2013, Filippi et al. 2014).

A l'inverse et de manière inattendue, le cortex préfrontal dorsolatéral n'a montré que des modifications modestes et variables de volume, malgré son implication dans le déficit de comportement orienté vers la récompense (Kring et Barch, 2014). Toutefois, il a été montré que ces changements de volume ne sont pas nécessairement corrélés aux symptômes négatifs, mais plutôt à un dysfonctionnement cognitif (Galderisi et al. 2008, Schobel et al. 2009, Benoit et al. 2012, Fischer et al. 2012, Hovington et Lepage, 2012, Behere, 2013).

Par contre, la réduction de volume de la substance blanche a été corrélée avec la gravité des symptômes négatifs et suggère une connectivité réduite: 1) entre les sous-territoires du cortex préfrontal, 2) entre le cortex préfrontal et d'autres régions corticales comme les cortex temporaux, insulaire et occipital et 3) de structures sous-corticales comme le striatum (Galderisi et al. 2008, Voineskos et al. 2013).

2. Apports de l'imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle a permis de visualiser les anomalies des lobes temporaux liées aux symptômes négatifs, notamment une hypoactivité prédominante à droite. En outre, les symptômes négatifs sont corrélés avec une connectivité réduite du gyrus temporal supérieur aux régions corticofrontales comme le cortex cingulaire antérieur (Potkin et al. 2002, Ke et al. 2010, Benoit et al. 2012, Millan et al. 2012).

En ce qui concerne le cortex préfrontal, plusieurs études suggèrent qu'un dysfonctionnement du cortex préfrontal ventromédian est corrélé avec les symptômes négatifs (Mazza et al. 2013). D'autre part, on observe des rapports d'activité anormale dans le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Kanahara et al. 2013). Des changements semblables ont été observés dans l'insula et son interaction avec le cortex cingulaire antérieur semble être perturbée dans la schizophrénie (Manoliu et al. 2013).

Une hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche est également associée aux symptômes négatifs (Semkovska et al. 2001, Dlabac de Lange, 2010), même si son implication et les mécanismes physiopathologiques sous-tendus restent encore à explorer.

En conclusion, d'après les données structurelles et fonctionnelles disponibles, les symptômes négatifs sont liés à une hypoactivité de divers sous-territoires du lobe temporal et du cortex

préfrontal, ainsi qu'à des défauts de communication entre le cortex préfrontal, notamment le CPFDL, avec les lobes temporaux et probablement insulaire, pariétal et occipital.

3. Apports neurobiologiques

Les études en spectroscopie par résonance magnétique ont montré que ces anomalies structurelles et fonctionnelles pourraient avoir un substrat biochimique. En effet, les réductions des taux de N-Acétyl Aspartate (Tanaka et al. 2006) ou du glutathion (Do et al. 2000) qui reflètent la densité et le fonctionnement neuronal, sont corrélées avec la sévérité des symptômes négatifs (Brunelin, 2010).

Les bases neurobiologiques des symptômes négatifs ont été modélisées selon une réduction de disponibilité des neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine, noradrénaline, sérotonine) (Winograd-Gurvich, 2006).

a. Hypothèse dopaminergique

L'hypothèse dopaminergique a été la plus développée dans la schizophrénie pour expliquer les différentes dimensions cliniques. Elle suggère qu'il existe une hypodopaminergie tonique (mésocorticale) associée aux symptômes négatifs et une hyperdopaminergie phasique (mésolimbique) associée aux symptômes positifs (Goto et Grace, 2007).

Cette hypothèse a été sous-tendue par le fait que l'augmentation de dopamine, induite notamment par les amphétamines et la cocaïne, entraîne des symptômes psychotiques alors que le blocage des récepteurs D2 par les traitements antipsychotiques réduit les symptômes psychotiques. Mais cette hypothèse s'est confrontée à plusieurs limites, notamment la résistance de certains patients aux traitements antipsychotiques et l'efficacité limitée de ces derniers sur les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs.

L'hyperactivation dopaminergique mésolimbique n'apporte qu'une explication partielle sur l'étiologie des symptômes positifs de la schizophrénie et pourrait représenter une voie finale commune de dysrégulation avec d'autres neurotransmetteurs ou récepteurs ou voies neuronales.

Certains auteurs suggèrent que les symptômes négatifs seraient dus à un défaut de transmission synaptique au niveau des récepteurs dopaminergiques D1 des aires de projections mésocorticales, comme le cortex préfrontal et plus particulièrement le CPFDL, responsable d'un déficit en dopamine (Stahl, 2004).

b. Hypothèse glutamatergique

Le système glutamatergique est un système ubiquitaire et excitateur. Cinq voies glutamatergiques seraient impliquées dans la schizophrénie: la voie cortex préfrontal-tronc cérébral, la voie cortex préfrontal-striatum, la voie cortex préfrontal-thalamus, la voie thalamus-cortex et la voie cortex préfrontal-cortex préfrontal. Un hypofonctionnement des récepteurs NMDA au glutamate serait à l'origine d'une activité glutamatergique excessive qui pourrait être impliquée dans les symptômes négatifs de la schizophrénie (Javitt, 2012, Sendt, 2012).

c. Hypothèse sérotoninergique

Sur le même modèle, on évoque un déséquilibre cortico-sous-cortical mettant en jeu un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal et une hyperactivité sérotoninergique sous-corticale.

Les observations concernant une association entre un taux faible de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien et une atrophie corticale, ainsi qu'une réduction de la densité des récepteurs 5-HT2 et des sites de recapture au niveau du cortex frontal, pourraient être en faveur d'un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal responsable des symptômes négatifs (Rao et al. 1994).

d. Hypothèse noradrénergique

Une hypoactivité du système noradrénergique a également été suggérée par Yamamoto (2004).

Un taux plasmatique élevé du MHPG (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol), métabolite principal de la noradrénaline, ainsi que des taux plus faibles d'HVA (Vanil Mandelic Acid) ont été retrouvés chez des schizophrènes déficitaires.

C. ÉVALUATION DES SYMPTÔMES NÉGATIFS

Différentes échelles de mesure ont été proposées pour évaluer les symptômes négatifs de la schizophrénie. (Voir **Tableau 2**)

Les deux plus anciennes et communément utilisées sont la PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale) (Kay *et al.* 1987) et la SANS (Scale of the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1982).

La PANSS a été conçue pour une évaluation globale de la psychopathologie de la schizophrénie (Kay *et al.* 1987) dont les symptômes négatifs autour de 7 items: l'émoussement de l'expression émotionnelle, le retrait affectif, un mauvais contact, le repli social passif / apathique, les difficultés d'abstraction, l'absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation et les pensées stéréotypées.

La SANS est l'une des premières échelles à évaluer spécifiquement les symptômes négatifs à travers cinq sous-échelles: l'affect émoussé ou inapproprié, l'alogie, l'avolition-apathie, l'anhédonie-retrait social et l'attention. Le dernier item (attention) a été écarté des symptômes négatifs par la suite, l'anhédonie et le retrait social ont été séparés en deux entités distinctes et l'affect inapproprié a été détaché comme étant plus proche de la désorganisation psychique (Miller *et al.*, 1993).

D'autres échelles sont retrouvées dans la littérature : NSA (Negative Scale Assessment) (Alphs *et al.*, 1989), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall *et al.*, 1962), SDS (Schedule for the Deficit Syndrome) (Kirkpatrick *et al.*, 1989), Krawiecka-Manchester Scale (Krawiecka *et al.*, 1977), NSS (Negative Symptoms Scale) (Lewine *et al.*, 1983), NSS Pogue- Geile et Harrow (1985), EBS (Emotional Blunting Scale) (Abrams *et al.*, 1978). Ces nombreux outils ont révélé le manque de consensus sur les caractéristiques des symptômes négatifs et leurs méthodes d'évaluation.

La déclaration de consensus NIMH (Kirkpatrick *et al.* 2006) a permis de préciser les cinq sous-domaines de symptômes négatifs reconnus actuellement que sont: l'affect émoussé, l'alogie, le retrait social, l'anhédonie et l'avolition. D'autre part, comme développé précédemment, les auteurs actuels séparent deux dimensions cliniques distinctes (la diminution de l'expression émotionnelle et les troubles de la volition), sous-tendues par des

mécanismes physiopathologiques différents et suggèrent qu'elles devraient être examinées séparément (Blanchard et Cohen, 2006).

Deux nouvelles échelles ont été développées dans ce contexte:

La BNSS (Brief Negative Symptoms Scale) a été conçue pour distinguer ces deux entités (motivation et plaisir d'une part, expression émotionnelle d'autre part). Elle permet également de distinguer l'anhédonie anticipatoire de l'anhédonie consommatoire (Kirkpatrick, 2011).

La CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) a été développée par la NIMH et propose également d'évaluer séparément l'expression et la motivation / plaisir. La sous-échelle motivation / plaisir est associée à tous les aspects du fonctionnement et la sous-échelle expression est associée à l'autonomie et au fonctionnement familial.

Nous proposerons dans notre étude de considérer les différentes dimensions cliniques dans les considérations actuelles au travers de l'interprétation de la PANSS, de la SANS et de la CAINS.

Tableau 2: *Items de la SANS, la PANSS, la BNSS et la CAINS (Marder et Kirkpatrick, 2014)*

Domaine des symptômes	SANS	PANSS	BNSS	CAINS
Affect émoussé	Expression du visage immuable	Affect émoussé	Expression du visage	Expression du visage
	Diminution des mouvements spontanés		Expression de la voix	Expression de la voix
	Manque de gestes expressifs		Gestes expressifs	Gestes expressifs
	Mauvais contact visuel			
	Absence de réponse affective			
	Manque d'inflexions vocales			
	Affect inapproprié			
Alogie	Pauvreté du discours	Manque de spontanéité et de flux de la conversation	Quantité de discours	Quantité de discours
	Pauvreté du contenu du discours		Élaboration spontanée	
	Barrages			
Retrait social	Augmentation de la latence de réponse			
	Intérêt et activité sexuelle	Retrait émotionnel	Retrait social : comportement	Motivation pour les relations de couple et la famille
	Capacité à sentir l'intimité et la proximité	Mauvais contact	Retrait social: expérience interne	Motivation pour les relations amicales et amoureuses
Avolition	Relations avec les amis et les pairs	Retrait social passif / apathique		
	Toilette et hygiène		Avolition: comportement	
	Maintien au travail, à l'école		Avolition: expérience interne	Motivation pour l'école et le travail
Anhédonie	Anergie physique			Motivation pour les activités récréatives
	Intérêts et activités de loisirs		Intensité du plaisir lors des activités	Fréquence des activités de loisirs agréables - la semaine dernière
				Fréquence des activités de loisirs agréables attendues - la semaine prochaine
			Fréquence des activités agréables	Fréquence des activités sociales agréables - la semaine dernière
			Intensité du plaisir attendu des activités futures	Fréquence des activités sociales agréables attendues - la semaine prochaine
Autre				Fréquence des activités de travail et d'études agréables attendues - la semaine prochaine
	Inattention sociale	Difficulté dans la pensée abstraite	Absence de réaction adaptée au stress	
	Inattention lors des essais de l'état mental	Pensée stéréotypée		

D. PRONOSTIC ET RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DES SYMPTÔMES NÉGATIFS

La schizophrénie est généralement marquée par un retentissement sévère sur le plan fonctionnel (Jobe et Harrow, 2005). De nombreuses études ont montré que la gravité des symptômes négatifs est corrélée à de moins bons résultats fonctionnels dans la schizophrénie. Plus les symptômes négatifs sont sévères, plus le retentissement est important sur le plan de l'insertion professionnelle, l'intégration familiale, le fonctionnement social, la participation à des activités récréatives et la qualité de vie (Blanchard et al., 2005, Rosenheck et al., 2006, Hunter et Barry, 2012, Verma et al., 2012).

Parmi les sous-dimensions des symptômes négatifs, l'amotivation est particulièrement impliquée dans les résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Green et al. 2012). De nombreux travaux ont montré une corrélation entre les troubles de la motivation et le pronostic fonctionnel, dès le premier épisode psychotique comme dans les formes chroniques (Faerden et al. 2010, Foussias et al. 2010, Evensen et al. 2012, Kring et al. 2013).

Les autres sous-dimensions ont été explorées. L'anhédonie (Gard et al. 2007, Strauss et al. 2011) et la diminution de l'expression émotionnelle (Foussias et al. 2009, Green et al. 2012, Kring et al. 2013) semblent impliquées bien que les études soient contradictoires.

Le dysfonctionnement cognitif, comprenant à la fois les fonctions neurocognitives et la cognition sociale, joue un rôle important dans la détermination des résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Green et al. 2000, Schmidt et al. 2011).

Des questions émergent sur les interactions possibles entre les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Les études montrent que les symptômes négatifs et les troubles cognitifs sont liés de façon significative aux résultats fonctionnels; toutefois les symptômes négatifs semblent jouer un rôle supplémentaire en étant médiateurs au moins partiellement entre neurocognition et fonctionnement (Ventura et al. 2009, Ojeda et al. 2012). D'autres explorations de ce rôle de médiation des symptômes négatifs ont révélé que les déficits de motivation semblent être particulièrement importants pour expliquer la relation entre les troubles cognitifs (neurocognition et cognition sociale) et les résultats fonctionnels dans la schizophrénie (Nakagami et al. 2008, Gard et al., 2009, Green et al., 2012).

E. PRISE EN CHARGE DES SYMPTÔMES NÉGATIFS

1. Traitements pharmacologiques

a. Neuroleptiques de 1ère génération

Les traitements neuroleptiques ont une efficacité établie sur les symptômes positifs de la schizophrénie par leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, mais leur efficacité n'est pas démontrée sur les symptômes négatifs.

Les études pharmacologiques des antipsychotiques de première génération (la chlorpromazine, la fluphénazine et l'halopéridol) dans les années 1980 n'ont pas montré d'efficacité sur les symptômes négatifs (Meltzer et al. 1986). De plus, ces molécules induisent des effets indésirables (troubles de la motricité, dépression) pouvant mimer des symptômes négatifs, en réalité secondaires aux neuroleptiques (effet iatrogène).

b. Antipsychotiques atypiques

Lors de l'introduction des antipsychotiques de deuxième génération ou antipsychotiques atypiques à la fin des années 1980, il a d'abord été suggéré que les symptômes négatifs pouvaient être traités efficacement pharmacologiquement (Moller, 1998). En plus de leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, ils possèdent également des affinités différentes pour d'autres neurotransmetteurs et leurs récepteurs, pouvant contribuer à des effets thérapeutiques sur les symptômes psychotiques et thymiques. Plus précisément, l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine ainsi que les sous-types de récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques ont été impliqués dans le mode d'action des antipsychotiques atypiques (Horacek et al. 2006).

Cependant, les études sur l'efficacité des antipsychotiques atypiques sont contrastées. Alors que certaines méta-analyses ont montré la supériorité statistique des antipsychotiques de deuxième génération sur les antipsychotiques de première génération (l'halopéridol le plus souvent) dans le traitement des symptômes négatifs, d'autres n'ont trouvé aucune différence en termes d'efficacité clinique (Leucht et al. 2009, Hartling et al. 2012).

Les nouveaux traitements antipsychotiques ont permis de diminuer les effets secondaires de

type extrapyramidaux mais leur efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs reste très partielle (Ehrt et al. 2006, Stahl et al. 2007).

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont beaucoup plus résistants aux traitements pharmacologiques actuels que les symptômes positifs (Ehrt et al. 2006). Il n'y a pas à ce jour d'agent pharmacologique ayant une indication dans le traitement des symptômes négatifs, à l'exception de l'amisulpride dans certains pays (comme le Royaume-Uni ou l'Australie). Les symptômes négatifs sont corrélés à un mauvais pronostic fonctionnel à long terme (Ventura et al. 2009), d'où l'importance de développer de nouveaux traitements.

La FDA (Food and Drug Administration) a ainsi conclu qu'aucun traitement actuel n'a d'action spécifique sur les symptômes négatifs et qu'il est nécessaire de promouvoir des études pharmacologiques spécifiques sur cette cible clinique (Laughren et Levin, 2011). L'Agence européenne des médicaments a également proposé des recommandations dans la recherche sur les symptômes négatifs.

Il apparaît donc que la prise en charge médicamenteuse seule ne suffit pas et qu'il est nécessaire de développer des thérapies complémentaires qu'elles soient psycho-sociales ou biologiques.

Les études publiées à ce jour avec d'autres molécules (antidépresseurs, antiépileptiques, agonistes NMDA ou nicotiques) restent décevantes (Tsai, 2010). Les inhibiteurs de la recapture de la glycine ont été une piste de recherche intéressante mais les essais de phase III n'ont pas montré de différence significative par rapport au placebo (Arango et al. 2014)

2. Autres types de Prise en charge

Plusieurs types d'interventions non médicamenteuses existent, mais les publications concernant ce type de prise en charge sont peu nombreuses. On peut noter que les thérapies cognitives et comportementales ont montré une efficacité modérée dans la prise en charge des symptômes négatifs (Wykes et al. 2008). La remédiation cognitive a sa place dans la prise en charge des troubles cognitifs associés ou non aux symptômes négatifs, de même que la réhabilitation psychosociale, incluant la formation aux habiletés sociales et la réadaptation par le travail qui améliore les troubles cognitifs, les symptômes négatifs et la qualité de vie (Bio et Gattaz, 2011). On peut également évoquer la psychoéducation et notamment

l'éducation thérapeutique qui a fait l'objet de recommandations (Xia et al. 2011).

3. Techniques de Stimulation Cérébrale non invasive

Deux techniques de stimulation cérébrale non invasives sont actuellement en plein essor : la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et plus récemment la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS).

La rTMS est maintenant utilisée dans une gamme variée de troubles neurologiques et psychiatriques (douleurs neuropathiques, dépression, hallucinations auditives dans la schizophrénie...). La tDCS est utilisée dans le but d'étudier et de traiter plusieurs pathologies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la réhabilitation post- AVC, la dépression et la mémoire de travail chez les sujets sains. Nous y reviendrons plus loin dans un paragraphe dédié aux applications thérapeutiques de la tDCS

Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes négatifs déterminent le pronostic fonctionnel de la schizophrénie et sont susceptibles d'être améliorés par la tDCS.

Résumé sur les Symptômes Négatifs

Les symptômes négatifs (SN) dans la schizophrénie sont définis par le DSM-5 par cinq sous dimensions cliniques représentées par l'Avolition, l'Anhédonie, l'Alogie, les Affects émoussés et l'Asociabilité. Il est essentiel de différencier les SN primaires inhérents aux processus de la maladie, des SN secondaires dus à l'exclusion sociale, une absence de stimulation environnementale ou aux effets secondaires des traitements. D'autres dimensions cliniques de la schizophrénie peuvent également avoir un impact sur les SN comme les troubles cognitifs, les symptômes positifs, les déficits en cognition sociale, et les troubles anxio-dépressifs.

Parmi les sous dimensions cliniques des SN, l'Anhédonie et l'Avolition ont un impact direct sur les troubles sexuels chez les patients schizophrènes. L'Anhédonie anticipatoire (ou perte du plaisir associée à la recherche d'activité hédonique « wanting ») et l'Anhédonie consommatoire (ou perte du plaisir immédiat « liking ») sont deux composantes altérées dans la schizophrénie, au même titre que l'avolition, essentielles dans la réalisation d'une activité sexuelle. Les déficits de plaisir et de motivation peuvent s'expliquer par un

dysfonctionnement neurobiologique au niveau des voies dopaminergiques et glutamatergiques reliant le striatum ventral et dorsal au cortex préfrontal.

Les différentes techniques d'imagerie cérébrale sont nécessaires pour expliquer la psychopathologie des SN. L'IRM permet de visualiser les modifications de volume de la substance grise des lobes frontaux et pariétaux, L'IRM Fonctionnelle d'objectiver une hypoactivité dans les régions des cortex préfrontal et temporal, le TEP-SCAN de montrer des modifications de l'activité neuronale des neurotransmetteurs responsables de la sévérité des SN.

Différentes échelles de mesure existent pour évaluer les SN, et parmi les plus communément utilisées, la PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale de Kay et al. 1987) évalue de manière globale l'ensemble de la symptomatologie de la schizophrénie, et la SANS (Scale of Assessment of Negative Symptoms d'Andreasen et al. 1982) évalue spécifiquement les SN aux travers de leur cinq sous domaines précédemment cités. La CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) a été conçue pour évaluer exclusivement les items de la motivation et du plaisir dans la schizophrénie.

Enfin, la prise en charge des SN est complexe. Les traitements par antipsychotiques atypiques ont démontré une efficacité établie sur les symptômes positifs mais une efficacité contrastée sur les SN. À ce jour, aucun traitement pharmacologique n'a d'indication dans la prise en charge des SN. C'est pour cette raison que de nouvelles techniques de stimulation cérébrale non invasives ont vu le jour comme la rTMS et plus récemment la tDCS, afin d'améliorer la prise en charge des symptômes négatifs qui restent corrélés à un mauvais pronostic fonctionnel à long terme.

II. DYSFONCTION SEXUELLE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

La Sexualité dans la schizophrénie est un thème peu abordé de nos jours. En effet, que le patient soit indemne ou non d'une pathologie psychiatrique, la sexualité englobe les fonctions instinctuelles au même titre que le sommeil et l'appétit. Un dysfonctionnement sexuel doit donc nécessiter une prise en charge adaptée, et en particulier chez les patients schizophrènes dont la plainte est souvent minimisée de par leur composante souvent délirante et/ou induite par les traitements psychotropes.

De fait, le désir sexuel chez l'homme s'alimente en deux sources: l'une exogène, sensorielle, et l'autre endogène, correspondant aux fantasmes et aux pensées sexuelles. Les facteurs contribuant au désir sexuel représentés par la **Figure 5** sont multiples avec des dimensions cognitives, comportementales, émotives, environnementales, et biologiques.

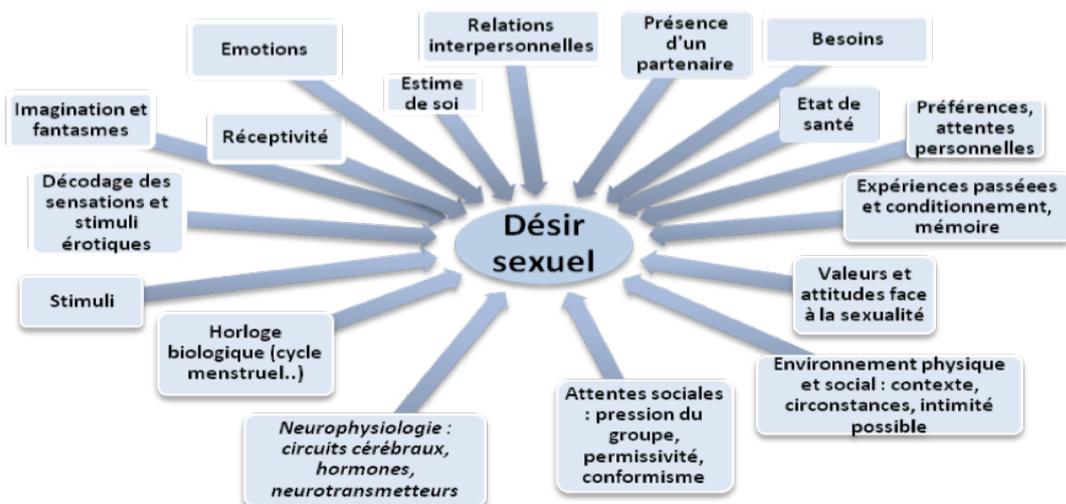


Figure 5: Différents facteurs environnementaux, comportementaux, cognitifs, émotionnels et biologiques contribuent au Désir sexuel chez l'homme

A. Caractéristiques de la Sexualité dans la schizophrénie

Les patients schizophrènes n'auraient pas de partenaire sexuel dans plus de 80% des cas contre 29.1% en population générale (Raja et Azzoni, 2003 ; Ben Mahmoud et al., 2013). Plusieurs auteurs font remarquer que la vie sexuelle se développe tardivement chez ces patients, la présence de symptômes négatifs lors de la phase prodromique pourrait être responsable de ce retard (Malik et al., 2011).

Les femmes souffrant de schizophrénie seraient davantage engagées dans des relations sexuelles que les hommes. Il semblerait que le début plus tardif de la maladie chez les femmes, permettrait de bénéficier d'un développement psychosexuel avant le début de la maladie avec des meilleures acquisitions relationnelles (Gorin-Lazard, 2009). D'autre part, une corrélation entre le sexe féminin et la présence de DS a été retrouvée (Ben Mahmoud et al. 2013).

Par ailleurs, la thématique sexuelle est relativement présente dans les symptômes positifs, avec des idées de persécution à thématique de viol par exemple et des hallucinations auditives pouvant être chargées de propos obscènes.

B. Prévalence des dysfonctions sexuelles

Chez l'homme, la réponse sexuelle se déroule dans les deux sexes selon quatre phases: excitation, plateau, orgasme et résolution (Master et Johnson, 1966). En 1979, Helen Kaplan modifie la courbe de Masters et Johnson en y incluant la notion de désir. Ces phases se retrouvent dans toute forme de sexualité de la plus simple (masturbatoire) aux plus élaborées (dyadique, pouvant intégrer le sentiment amoureux), ces dernières formes exigent des habilités émotionnelles et relationnelles qui sont souvent atteintes dans la schizophrénie. Les plaintes sexologiques des patients psychotiques concernent toutes les phases de la réponse sexuelle ainsi que la satisfaction sexuelle. La fréquence et la sévérité des troubles sexuels sont très probablement sous-estimées. Le **tableau 3** reprend les prévalences des DS sur quatre études en citant l'outil d'évaluation. Malgré une étude récente avec un fort taux de prévalence, où 74% des hommes et 82% des femmes souffrant de schizophrénie rapportent avoir au moins une DS (Harley et al. 2010), il est difficile de trouver un consensus sur la prévalence des DS chez les patients, le taux étant comparativement de 15% en population générale.

Echelle utilisée	MacDonald et al., 2003 (SBQ)		Üçok et al., 2007 (ASEX)		Nunes et al., 2009 (ASEX)		Harley et al., 2010 (SFQ)	
	H n=34	F n= 26	H n=547	F n=280	H n=84	F n=53	H n= 81	F n= 56
Trouble du désir	52%	73%	54,2%	54,2%	26.2%	64.2%	44,4%	71,4%
Trouble de l'excitation	52%	-	48,1%	30,7%	23.8%	45.3%	38,3%	16,9%
Trouble de l'orgasme	35%(EP)	46%	64,2%	41,7%	23.8%	67.9%	30,9%	23,2%
≥ 1 DS	82%	96%	57,5%	42,5%	33.3%	79.2%	74%	82%

EP=Ejaculation précoce, DS=Dysfonction sexuelle

Tableau 3: Prévalence des Dysfonctions Sexuelles chez les patients souffrant de schizophrénie

La relation est complexe entre schizophrénie et comportement sexuel de par le faible degré d'activités sexuelles, le manque d'expérience et le fort taux de célibataires (McGahuey et al. 2000).

C. Étiologie des Dysfonctions sexuelles

1. Iatrogénie Médicamenteuse

Les neuroleptiques ne sont pas les seuls responsables de DS, il faut également considérer les autres traitements, notamment les antidépresseurs, les correcteurs anticholinergiques, sans oublier les étiologies organiques, leur prise en charge et la consommation de toxiques.

➤ Antipsychotiques

Les antipsychotiques peuvent agir sur différents mécanismes de la sexualité (**Tableau 4**)

Tableau 4: Mécanismes explicatifs de l'impact des antipsychotiques sur la sexualité (Compton et Miller 2001)

Mécanismes impliqués	Désir	Excitation	Orgasme
Blocage des récepteurs cholinergiques (effet atropinique)		Diminution des sécrétions sexuelles et de la tumescence	Baisse de l'éjaculation
Blocage des récepteurs histaminiques H1	Diminution par sédation		
Blocage des récepteurs sérotoninergiques			Diminution
Blocage des récepteurs adrénergiques alpha 1		Diminution	Troubles de l'éjaculation: éjaculation rétrograde, priapisme

Blocage des récepteurs noradrénergiques		Facilitation	
Blocage dopaminergique direct : atteinte motivation	Diminution		
Blocage dopaminergique indirect : hyperprolactinémie	Diminution	Diminution	Diminution
Effets extrapyramidaux	Diminution par impact sur la mobilité	Diminution par impact sur la mobilité	
Prise de poids	Baisse estime de soi		

Hyperprolactinémie :

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse mais aussi en périphérie par la glande mammaire, la prostate, le cerveau, la decidua, ou encore les cellules lymphocytaires. Sa sécrétion est pulsatile et son rythme circadien avec un niveau maximum 4 heures après l'endormissement. Elle est connue pour son action sur la lactation, influence le comportement maternel et régule la fonction gonadotrophique. Elle est inhibée par l'action de la dopamine mais également par le GABA ou l'acétylcholine, et stimulée par la sérotonine. Les rapports sexuels, tout comme le stress, élèvent le taux plasmatique (Brody et Kruger, 2006). Une sécrétion plasmatique prononcée de prolactine est observée pendant et après l'orgasme chez l'homme. L'hypothèse biologique est que l'orgasme induit une élévation de prolactine qui va modifier l'activité du système dopaminergique entraînant la phase réfractaire (Krüger et al., 2002, 2013). Son pic est beaucoup plus élevé lors de rapports sexuels que pendant la masturbation, indiquant un effet sur la stimulation vaginale et cervicale et/ou un contact physique avec un partenaire (Brody et Kruger, 2006). La concentration plasmatique basale de prolactine est associée positivement avec l'activité

cérébrale impliquée dans la composante cognitive du comportement sexuel (Seo et al. 2009). La prolactine étant soumise à une régulation assurée par le tonus inhibiteur dopaminergique, toute levée de ce frein, comme la prise d'antipsychotique antidopaminergique, s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion. Chez les patients, différentes substances psychotropes peuvent entraîner des hyperprolactinémies : les antipsychotiques (risperidone, amisulpride haloperidol particulièrement), les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antihypertenseurs, les antiémétiques, les antiulcéreux, les analgésiques. Chez les schizophrènes, 48% des effets sexuels indésirables sont imputables aux antipsychotiques inducteurs de prolactine. La majorité des effets secondaires de l'hyperprolactinémie résulte d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. On constate chez les deux sexes, une altération de la libido associée à des troubles de l'érection et de l'orgasme (Knegtering et al. 2003). L'augmentation de la prolactine a été mise en évidence récemment chez des patients naïfs de traitement antipsychotique (Garzia Rizo et al. 2012). Cependant, la normalisation de la prolactinémie n'améliore pas la fonction sexuelle de tous les patients.

Impact des Antipsychotiques sur les fonctions sexuelles

D'après une méta analyse récente (Serreti et Chiesa, 2011), la risperidone, l'olanzapine, l'haloperidol, la clozapine, la thioridazine causent des DS avec une incidence de 40 à 60%. La prolactine peut s'élever jusqu'à 10 fois la normale chez 60% des femmes et 40% de hommes. Les neuroleptiques qui n'élèvent pas la prolactine parmi lesquels la quetiapine, la ziprazidone, l'aripiprazole, sont responsables d'une plus faible incidence d'effets secondaires sexuels comprise entre 16 et 27%. Les antipsychotiques de seconde génération (hors olanzapine) possèdent un retentissement moindre sur la sexualité en comparaison aux premières générations (Knegtering et al. 2004). Ces derniers ont une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques, et plus importante pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et un effet moindre sur la prolactine.

Antipsychotiques et amélioration de la Sexualité:

Les conséquences iatrogènes néfastes peuvent être discutées et mises en balance avec les bénéfices directs et indirects apportés par les traitements: amélioration du fonctionnement

social, et de la qualité de vie en diminuant la fréquence et la durée des hospitalisations, en favorisant une meilleure intégration dans la société. Aizenberg retrouve en 1995 une amélioration de la libido par une augmentation des pensées sexuelles chez le patient traité comparé au patient non traité, mais avec majoration des troubles de l'érection et de l'orgasme. Le fonctionnement sexuel est favorisé directement par une atténuation voire une disparition des symptômes positifs, une meilleure organisation des pensées, et une baisse de l'anxiété et de la peur de l'intimité avec le partenaire sexuel.

➤ **Antidépresseurs**

La sérotonine exerce une influence inhibitrice sur les fonctions sexuelles masculines et féminines. La capacité d'un traitement à retarder l'éjaculation voire à l'abolir est utilisée pour le traitement de l'éjaculation prématurée comme la Dapoxetine (Castiglione et al. 2015). Sont également rapportés chez l'homme des troubles de l'orgasme et une baisse du désir. La dysfonction érectile est un effet secondaire fréquent des ISRS (Sakar et al. 2015). Chez la femme on retrouve une diminution du désir, de l'excitation et de l'orgasme.

2. Symptômes de la maladie

Les patients traités ont significativement plus de DS que les patients non traités, qui eux-mêmes, ont une qualité de vie sexuelle inférieure à celle de la population générale (Anastasiadis et al. 2004). Cela met en évidence l'impact de la maladie schizophrénique sur la fonction sexuelle, indépendamment du traitement neuroleptique. La détérioration progressive du fonctionnement socio-sexuel débiterait avant le premier épisode psychotique et serait en relation avec les symptômes négatifs de la maladie (Uçok et al., 2007). Se pose la question des troubles de la capacité à élaborer et verbaliser un discours amoureux: trouble du cours de la pensée et alexithymie. La maladie peut aussi entraîner par la discordance et la pauvreté idéique un trouble de l'imaginaire érotique, l'activité fantasmatique influençant fortement le désir sexuel. La perception par le schizophrène de son propre corps, ainsi que la perception du corps de l'autre peut être altérée.

3. Conséquences sociales de la maladie

On retrouve d'avantage de patients schizophrènes célibataires que dans la population générale. L'ensemble des difficultés sociales, diminuant la possibilité de relations interpersonnelles, affectives et sexuelles pourrait intervenir dans l'altération de la qualité de vie sexuelle des patients, en se basant sur l'idée que la satisfaction sexuelle est en lien avec la possibilité d'une relation privilégiée. De plus, ces patients vivent dans des conditions précaires avec souvent une absence d'espace intime. Une corrélation entre l'inactivité professionnelle et les DS a été montrée chez ces patients (Ben Mahmoud et al., 2013).

4. Comorbidités psychiatriques

Les patients schizophrènes présenteraient une vulnérabilité aux troubles anxieux, à la phobie sociale et à la dépression (Palomba et al. 2015), et aux abus de substances (Simon et al. 2015) Or ces troubles ont un effet délétère sur la sexualité en population générale (Fabre et al., 2013, Porto et Robert 2014)

5. Comorbidités somatiques

Les patients schizophrènes auraient plus de facteurs de risques cardiovasculaires que dans la population générale. De plus, la mortalité cardio vasculaire est la première cause de décès chez les patients souffrant de schizophrénie (Crump et al., 2013). L'athérosclérose participe à la survenue de DS et particulièrement de dysfonction érectile. Le trouble érectile est un marqueur précoce de maladie endothéliale.

6. Evènements de vie

Les traumatismes physiques, psychiques et sexuels peuvent avoir des répercussions sur le plan sexuel. L'expérience d'un traumatisme sexuel est corrélée avec la présence de DS dans les deux sexes (Steel et Herlitz, 2007). Les patients schizophrènes sont fortement exposés au risque d'agression sexuelle (Coverdale et Turbott, 2000).

7. Fausses croyances et manque de connaissances

Les patients manquent de connaissance et d'information en matière de sexualité (Haefliger et Bonsack, 2006). Les idées erronées ou stéréotypées sur la sexualité sont corrélées à un taux de DS élevé (Nobre et Pinto-Gouveia, 2006).

Le tableau 4 reprend les étiologies de DS dans la schizophrénie

Iatrogénie	Médicamenteuse	Psychotropes : antipsychotiques antidépresseurs Somatiques : traitement cardiovasculaire, hormonal, etc.
	Chirurgicale	RTUP, prostatectomie, pathologie urétrale, orchidectomie, hystérectomie, ovariectomie
Symptômes de la maladie		Symptômes négatifs dont anhédonie et avolition
Conséquences sociales de la maladie		Précarité, isolement, absence d'espace intime
Comorbidités	Psychiatriques	Dépression, troubles anxieux, addictions
	Somatiques	Athérosclérose
Evènements de vie		Traumatismes sexuels
Fausses croyances, manqué de connaissances		

D. Evaluation de la sexualité chez des patients souffrant de schizophrénie

Compte tenu de la spécificité dans cette population et de la réticence que peuvent avoir certains médecins et patients à aborder le sujet, peu de méthodes d'évaluation ont été

proposées et encore moins validées. La sexualité apparaît dans certains questionnaires d'effets indésirables des traitements tels que: l'hétéro questionnaire UKU (Lingiaerde et al., 1987) et la *check list d'évaluation des symptômes somatiques* CHESS (Guelfi et al., 1983), ou l'auto-questionnaire *Psychiatric Related Sexual Dysfunction Questionnaire* PRSexDQ SALSEX (Montejo et al., 2008). Les instruments les plus utilisés dans la recherche clinique sur la sexualité des patients schizophrènes sont: *l'Arizona Sexual Experience Scale* ASEX (McGahuey et al., 2000), la *Dickson+Glazer Sexual Functioning Inventory of Patients on Antipsychotic Medications* DGSF (Dickson et al., 2001), le *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* CSFQ (Clayton et al., 1997), le *Sexual Functioning Questionnaire* SFQ (Burke et al., 1994), la *Sexual behavior Questionnaire* SBQ (Macdonald et al., 2003) et la *Brief Index of Sexual Functioning* (BISF) (Taylor et al., 1994). (Voir Giuliano, 2013)

E. Retentissement Fonctionnel des Dysfonctions sexuelles

Les DS altèrent la qualité de vie des patients. Les troubles de la sexualité sont cités par les patients comme facteurs majeurs de non-compliance aux traitements avec les effets extrapyramidaux, les troubles de l'humeur, l'akathisie et la prise de poids. L'effet des traitements sur la sexualité est un facteur à prendre en compte dans la recherche pharmacologique et dans le choix du traitement du praticien.

F. Prise en Charge des dysfonctions sexuelles

La prise en charge du patient souffrant de troubles sexuels est pluridisciplinaire. Elle repose sur le psychiatre, qui module le traitement psychotrope et recherche les comorbidités psychiatriques, le médecin généraliste pour les comorbidités organiques, parfois l'urologue, le gynécologue et dans certains cas le sexologue. En effet, prendre en charge la souffrance liée aux DS permet de favoriser l'observance médicamenteuse et donc de réduire le risque de décompensation de la maladie. Ainsi, se préoccuper du désir sexuel altéré par la maladie et ses traitements permet de lutter contre le repli social. Le désir peut être vu comme une force resocialisante poussant à aller vers l'autre, et s'engager dans des activités sociales (Brenot, 2004).

1. Information et Education sexuelle

Le manque de connaissance sur la sexualité imposerait d'inclure dans les programmes de réhabilitation des patients souffrant de schizophrénie, des cours d'éducation à la sexualité avec une information adaptée au niveau cognitif des patients. Certains programmes ont été proposés comme l'atelier Québécois d'éducation à la vie sociale et sexuelle pour les adultes atteints de schizophrénie (Chaussée et Desjardins, 2005). Les objectifs seraient de décrire le fonctionnement sexuel et reproductif féminin et masculin, d'expliquer les effets de la maladie et des traitements sur la sexualité, de faire une prévention des maladies sexuellement transmissibles et des grossesses non désirées, et de développer les habilités sociales pour les rencontres amoureuses. L'éducation sexuelle peut permettre de diminuer l'anxiété associée à la sexualité, et d'améliorer la compliance aux traitements.

2. Adaptation du traitement pharmacologique de la schizophrénie

La prise en charge repose en premier lieu sur une stabilisation de la maladie avant tout traitement sexologique. Une diminution de la dose devra être discutée lorsque le contexte clinique le permet. Des améliorations de la sexualité ont été décrites après baisse du traitement antipsychotique (Kelly et Conley, 2006). Un changement de classe peut s'avérer nécessaire, particulièrement lors d'hyperprolactinémie biologique et clinique. On privilégiera des antipsychotiques influençant peu la réponse sexuelle, particulièrement la quetiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine. L'adjonction d'aripiprazole, agoniste D2 partiel, agoniste 5HT1A, antagoniste 5HT2A, à l'haloperidol permet de diminuer l'hyperprolactinémie et de corriger les DS induites par les traitements (Shim et al., 2006). Cette alternative permet d'éviter l'aggravation des symptômes psychotiques lors d'un changement de traitement. Il faut aussi réévaluer l'indication des traitements antidépresseurs, pourvoyeurs également de DS (Montejo et al. 2014).

3. Place des traitements sexologiques

Chez les patients ayant une hyperprolactinémie, les agonistes dopaminergiques pourraient améliorer la fonction sexuelle. La cabergoline et l'amantadine peuvent être utilisées, entraînant moins de risque de décompensation schizophrénique que la

bromocriptine. L'AIHUS (Association Inter Hospitalo Universitaire de Sexologie) recommande en 2010 l'utilisation des iPDE5 (Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5) qui représentent actuellement le traitement oral de référence dans la dysfonction érectile. Le citrate de sildenafil a montré son efficacité chez les hommes souffrant de schizophrénie pour améliorer la qualité, la durée de l'érection, la satisfaction sexuelle, et le désir avec une bonne tolérance. Le traitement par IPDE5 doit se prescrire prudemment en fonction du contexte affectif du patient et des contre - indications cardiovasculaires. Il ressort des recommandations de l'AIHUS sur la prise en charge de la dysfonction érectile que la prescription d'IPDE5 est envisageable si le patient psychotique présente une situation de couple stable et après avis de la partenaire. Cette prescription sera toujours à associer à une prise en charge psycho-sexologique. Le facteur limitant reste le prix. D'après une étude de Salerian, le sildenafil améliorerait les DS sous psychotropes, quel que soit la molécule psychotrope utilisée et la nature de la DS, indépendamment du sexe et de l'âge du patient (Salerian et al. 2000).

4. Recours à un Sexothérapeute

La pertinence de la demande de prise en charge sexologique doit être évaluée. Le clinicien doit s'assurer que le patient est stabilisé, et doit avant tout rechercher la notion de souffrance devant toute difficulté sexuelle. Il faut différencier la plainte du patient et la présence ou non d'un symptôme, la plainte pouvant être en relation avec de fausses croyances. Le contexte affectif sera pris en compte dans l'évaluation de la demande ainsi que les possibilités de changement. Si le patient est en couple, le thérapeute pourra recevoir le couple lors des entretiens. L'information et la prévention constituent la base de la prise en charge. Un travail cognitif sur les fausses croyances est indiqué dans cette population.

5. Traitement des comorbidités

Il faut corriger les facteurs de risque cardio-vasculaires, pourvoyeurs de troubles de l'érection via la modification de certains modes de vie comme la sédentarité, le tabagisme, l'obésité. Les autres comorbidités organiques comme les pathologies endocriniennes, urologiques et gynécologiques sont recherchées et traitées ainsi que les comorbidités psychiatriques comme les troubles anxieux, la phobie sociale, la dépression, les addictions.

Résumé sur les Dysfonctions Sexuelles dans la Schizophrénie :

La sexualité dans la schizophrénie est un thème peu souvent abordé de nos jours. Au même titre que le sommeil et l'appétit, un dysfonctionnement sexuel doit nécessiter une prise en charge adaptée. En effet certains auteurs pointent du doigt que la vie sexuelle des patients schizophrènes se développerait plus tardivement que dans la population générale et serait en lien avec l'apparition précoce des symptômes négatifs chez ces mêmes patients. Par ailleurs les femmes schizophrènes seraient d'avantage engagées dans des relations sexuelles, en rapport avec un développement psycho-sexuel qui s'initierait avant le début de la maladie.

D'après Master et Johnson en 1966, la réponse sexuelle se déroule en quatre phases : excitation, plateau, orgasme et résolution ; et c'est Hélène Kaplan en 1979 qui intègre à cette courbe la notion de Désir. Les dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie touchent toutes les phases de la réponse sexuelle. Une étude de Harley et al en 2010 rapporte que 74% des hommes et 82% des femmes ayant une schizophrénie, auraient au moins une dysfonction sexuelle parmi les troubles du désir de l'excitation et de l'orgasme.

Parmi les différentes étiologies des dysfonctions sexuelles (DS) dans la schizophrénie, les études dans la littérature révèlent que la iatrogénie médicamenteuse serait pourvoyeuse de dysfonctions sexuelles : les antipsychotiques de 2nde génération causeraient moins de DS que ceux de 1^{ère} génération de par leur moindre affinité pour les récepteurs dopaminergiques par rapport aux récepteurs 5HT2. Les effets des Antipsychotiques sur la prolactine aggravent également les DS. Certains traitements tels que l'aripiprazole et la quetiapine, n'ayant peu d'incidence sur l'élévation de la prolactine, auraient moins d'effets secondaires sexuels. Les Antidépresseurs auraient également un effet délétère sur les fonctions sexuelles chez l'homme et la femme. Cependant, un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la dapoxetine, est utilisé comme traitement de l'éjaculation prématurée de par sa capacité à retarder voir abolir l'éjaculation chez l'homme. Les autres étiologies des DS dans la schizophrénie mettent en évidence les symptômes de la maladie eux même, de par leurs composantes délirantes, dissociatives et négatives. De plus les conséquences sociales telles que l'incapacité à établir des relations sociales et sentimentales ainsi que la précarité altèrent la qualité de vie sexuelle. Les comorbidités psychiatriques (comme les troubles anxieux et la dépression) et somatiques comme les facteurs de risque cardio-vasculaires, participent à la survenue des DS. Il est important de préciser que la

population de patients schizophrènes est plus fortement exposée à un risque d'agression sexuelle dans l'enfance, et ayant une répercussion certaine sur la sexualité à l'âge adulte.

Afin d'évaluer la sexualité en psychiatrie, plusieurs échelles ont été élaborées comme l'*Arizona Sexual Experience Scale* ASEX (McGahuey et al. 2000), la *Dickson+Glazer Sexual Functioning Inventory of Patients on Antipsychotic Medications* DGSF (Dickson et al. 2001), le *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* CSFQ (Clayton et al. 1997), le *Sexual Functioning Questionnaire* SFQ (Burke et al. 1994), la *Sexual behavior Questionnaire* SBQ (Macdonald et al., 2003) et la *Brief Index of Sexual Functioning* (BISF) (Taylor et al., 1994). Cependant, peu d'échelles spécifiques ont été conçues afin d'évaluer les dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie.

Bien que les dysfonctions sexuelles altèrent la qualité de vie des patients, elles sont également souvent responsables de la mauvaise observance et compliance médicamenteuse, qui rend ainsi la prise en charge de la maladie difficile. La prise en charge des DS est donc primordiale et doit être pluridisciplinaire, impliquant psychiatre, médecin traitant, gynécologue, urologue, et parfois sexologue, permettant une meilleure alliance thérapeutique et éviter les décompensations de la maladie dues aux ruptures thérapeutiques. La prise en charge sexologique repose dans un premier temps sur l'information et l'éducation sexuelle qui peuvent par exemple être intégrées dans des programmes de réhabilitation, visant à réduire l'anxiété et améliorer la compliance aux traitements. Une réadaptation du traitement antipsychotique peut être envisagée au cas par cas avant toute prescription d'un traitement sexologique, en privilégiant les antipsychotiques de 2nde génération (AP2G) qui provoquent moins d'effets secondaires sexuels tels que l'aripiprazole, la quetiapine et l'olanzapine. Quant à la place des Inhibiteurs de la Phosphodiésterase 5 (IPDE5), l'AIHUS (Association Inter-Hospitalo-Universitaire de Sexologie) recommande depuis 2010 leur utilisation chez les hommes souffrant d'une dysfonction érectile, stable sur le plan psychique, sans contre-indication cardio-vasculaire, avec une situation de couple stable et après avis de la partenaire. Bien que le prix des molécules reste un frein dans leur prescription, la mise en place d'un tel traitement doit s'accompagner d'une prise en charge psycho-sexologique. Enfin, le traitement des comorbidités psychiatriques et somatiques ne doit pas être minimisé, car il représente un point essentiel dans l'amélioration des symptômes sexuels.

III. LA STIMULATION ÉLECTRIQUE TRANSCRANIENNE EN COURANT CONTINUE (tDCS)

A. HISTOIRE DE LA TDCS

1. De l'antiquité à la découverte au 18ème siècle

Les premiers phénomènes électriques connus à des fins médicales remontent à l'Egypte antique, où l'homme utilisait l'organe électrique des poissons chat (illustrés sur des bas reliefs environ 2400 ans av J.C).

Les traces écrites utilisant une thérapie par courant électrique datent du règne de l'empereur romain Claude vers l'an 45, dont son médecin attitré Scribonius Largus (Largus 1529) utilisait les poissons torpilles à des fins thérapeutiques antalgiques. On retrouve des traces de cette utilisation chez les grecs. (Galvani 1997).

Au 18ème siècle, Marat en 1748 (Marat 1784) puis Galvani (Galvani 1791) et Volta (1792) expérimentent l'électricité sur l'animal puis sur l'homme permettant d'initier les premières applications cliniques. En 1804 Aldini (Bourguignon 1964) parvient à traiter un patient mélancolique par courant électrique, après des expérimentations sur des cadavres 2 ans auparavant (Aldini 1804).

Le 19ème siècle est marqué par les travaux de Bartholow (USA), Sciamanna (Italie) ou encore Alberti (Argentine) (Zago 2008).

2. Du déclin transitoire à la recherche moderne

Le désintérêt pour la stimulation directe par courant continu (tDCS) s'explique dans les années 1930 par l'écllosion de l'électro-convulsivothérapie et les travaux de Bini et Cerletti.

Dans les années 1960 la technique va connaître un bref regain d'intérêt avec les travaux de Bindman, Redfearn et Lippold en 1962 qui mettent en évidence une excitation prolongée au niveau cortical après stimulation électrique chez le rat. Puis en 1964, après une étude sur la psychologie de patients dépressifs, ils observent une amélioration de la symptomatologie dépressive grâce à la TDCS chez certains patients qui demandent des séances

complémentaires (les effets étant transitoires). Devant ce constat ils réaliseront une étude sur 29 patients dépressifs chroniques qui n'avaient pas répondu aux traitements usuels. Les électrodes étaient placées sur le genou droit et les électrodes positives sur les sourcils délivrant un courant positif de 20 à 250 μ A. Le traitement a été administré pendant plusieurs heures par jour pendant des périodes allant jusqu'à six mois et à des fréquences jusqu'à cinq fois par semaine. 13 patients ont eu une amélioration de l'humeur (Redfean, Lippold 1964).

DJ. Albert, démontre que la TDCS affecte les fonctions cérébrales par modulation de l'excitabilité neuronale au niveau cortical. En effet, une stimulation cathodique sur le cortex médial d'un rat entraîne une abolition de sa mémoire alors que la stimulation anodique de cette même région la consolide (Albert, 1964).

Un nouveau coup de frein va mettre de côté cette technique, avec l'apparition de nouvelles molécules (psychotropes), qui est abandonnée.

Ces dernières années la tDCS connaît un regain d'attractivité grâce à l'évolution des neurosciences et leur intérêt pour la compréhension des bases de fonctionnement du cerveau ainsi que les applications thérapeutiques qui en découlent. Les avancées techniques telles que la Stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et L'IRM fonctionnelle ont contribué à cet essor.

Enfin, l'absence d'effets indésirables majeurs, la facilité d'utilisation, des protocoles de sécurité appropriés ainsi que l'absence de neurotoxicité (pas d'élévation du taux d'énolase neuronale (Nitsche 2001)) sont des facteurs complémentaires et prépondérants à ce retour au premier plan.

B. PRINCIPES DE LA TDCS

La tDCS est une technique de stimulation cérébrale, non invasive, à l'aide d'un courant électrique de faible intensité (1 à 2 mA), dispensé de manière continue, entraînant une modification l'excitabilité des neurones corticaux (sans induire de potentiels d'action à la différence de la rTMS). Le courant électrique étant délivré au niveau du scalp via des électrodes de l'anode vers la cathode



Illustration de la technique de tDCS : deux électrodes conductrices rectangulaires en éponge synthétique de grande taille (7x5 cm soit 35 cm²), anode (rouge) et cathode (bleue) imbibées d'une solution saline (0.9% NaCl), et positionnées en regard des surfaces corticales cibles. L'anode est positionnée en regard du CPFDL gauche localisé par le repère F3 du système international EEG (10/20), la

cathode sur la bosse frontale droite (Fp2). Les électrodes sont maintenues en place à l'aide de bandes élastiques spécialement conçues et reliées à un appareil DC-Stimulator plus (NeuroConn).

Installation :

Chaque séance se déroule dans une pièce dédiée au soin réalisé (chambre du patient, autre), au calme. Le patient est installé confortablement dans un fauteuil ou sur son lit. Le déroulement de la séance est rappelé lors des premières séances puis à la demande du patient afin de le rassurer si nécessaire. La surveillance est permanente durant toute la séance pour s'assurer du bon déroulement de celle-ci en termes de sécurité, positionnement des électrodes et de confort du patient.

Electrodes :

Nous disposons de 2 électrodes, l'anode (excitatrice) et la cathode (inhibitrice), placées dans des éponges préalablement imprégnées de solutions salines (sérum physiologique) pour assurer une bonne conductivité sur le scalp, et maintenues et placées à l'aide d'une chaussette adaptée.

Ce placement n'est pas aléatoire, il répond au système international 10-20 EEG, outil essentiel de repérage anatomique des zones cérébrales à stimuler, en raison de la faible précision des protocoles et de la taille des électrodes (de 25 à 35 cm²). En effet, la

suppression des effets de la tDCS a été mise en évidence si les électrodes sont déplacées au cours de la séance. Fregni (Fregni et al. 2005) a démontré la suppression des effets sur la mémoire de travail en déplaçant l'anode du cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) gauche F3 vers la Mastoïde gauche (M1), d'où un caractère site dépendant.

Cependant, la plupart des auteurs relatent la possible influence de la stimulation de la région ciblée sur les régions annexes voir à distance, ce qui nécessiterait des études ultérieures. (Boros et al. 2008)

Le placement des électrodes et leur usage emploient des termes spécifiques qu'il convient de préciser. En effet, on utilise deux types montages :

- Bicéphalique, avec 2 électrodes sur le scalp, le plus utilisé, qui présente l'avantage considérable de moduler l'activité de 2 régions cérébrales simultanément si nécessaire.
- Monocéphalique avec une seule électrode sur le cuir chevelu, l'autre étant placée à distance. Ce dispositif est justifié par certains auteurs afin de limiter certains facteurs de confusion potentiels (action sur les régions adjacentes à la zone stimulée) et ainsi avoir un résultat précis de l'efficacité de la stimulation sur la zone étudiée. Mais ce montage présente l'inconvénient de dériver une partie du courant, comme expliqué précédemment, et donc un risque accru de stimulation insuffisante voir inefficace.

Une étude comparative des différents montages en tDCS a montré que les montages bi-céphaliques étaient efficaces, contrairement aux montages monocéphaliques qui n'étaient pas plus efficaces qu'une stimulation factice (Mahmoudi et al. 2010).

Durée de Stimulation :

La durée de stimulation permet la détermination de la densité de charge qui sera délivrée au patient. Celle-ci est fixée dans la plupart des études récentes en psychiatrie à 20 minutes. De plus, les patients présentent une très bonne tolérance pour la durée et la répétition des séances.

Dans la littérature, il n'existe aucune étude remettant en cause cette durée de stimulation et qui justifieraient l'utilisation de durées plus importantes dans la prise en charge thérapeutique des différentes pathologies concernées. Des travaux de Redfearn en 1964 sur la dépression

avait montré une moins bonne tolérance de la tDCS pour des durées de stimulation prolongées jusqu'à 8 heures, avec majoration d'effets indésirables (Redfearn 1964).

Nombre de Séances :

On ne retrouve pas dans la littérature d'études s'intéressant spécifiquement au nombre de séances à réaliser, que ce soit le nombre de sessions par jour comme le nombre de séances total.

Le nombre total de séance est variable selon les études. Dans les études en schizophrénie, le schéma de Brunelin est le plus utilisé soit 2 séances par jour pendant 5 jours. Dans les études sur la dépression on retrouve divers protocoles variant de 1 à 2 séances/jours et de 1 à 4 semaines soit 10 à 20 séances avec une bonne tolérance générale.

1. MÉCANISMES D'ACTION CÉRÉBRALE

À l'heure actuelle la tDCS utilise les propriétés physiques électriques des électrodes qui délivrent le courant. D'un côté une Cathode qui est chargée négativement, qui va alors induire une hyperpolarisation membranaire neuronale en regard de la région stimulée et va par conséquent entraîner une baisse d'excitabilité neuronale (augmentation du potentiel de membrane de repos) donc va tendre à l'inhibition de sa fonction. Inversement, l'anode qui est chargée positivement et qui va induire un dépolarisation membranaire va favoriser l'excitabilité neuronale et stimuler la zone en regard de celle-ci. Nous pouvons ainsi expliquer ce phénomène par un simple schéma retrouvé dans la littérature dans une étude (Utz et al. 2010).

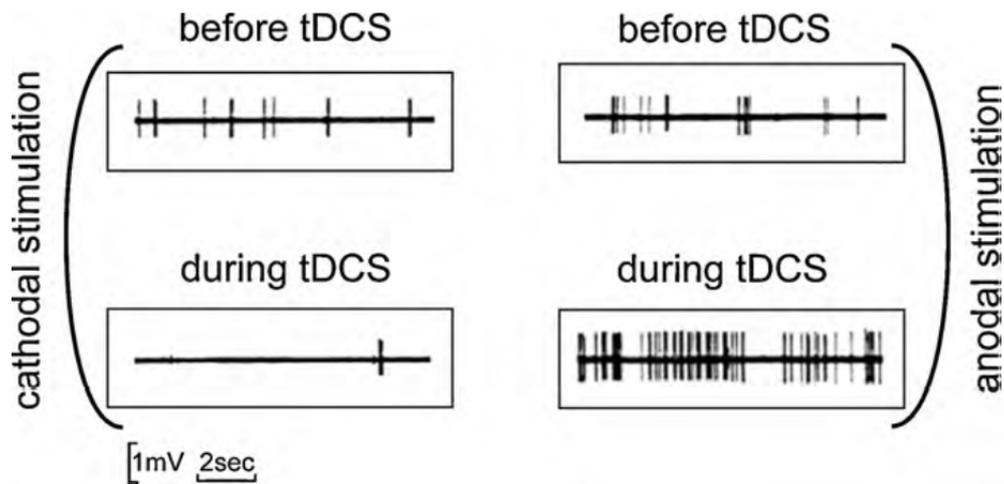


Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation transcrânienne par courant continu anodique (à droite de la figure) et cathodique (à gauche de la figure), sur la décharge neuronale chez l'animal (d'après Bindman et al. 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges en diminuant le potentiel de repos membranaire, tandis que la stimulation cathodique diminue le nombre de décharges dans la zone stimulée en augmentant le potentiel membranaire de repos. Les autres mécanismes éventuellement impliqués ne sont pas encore complètement mis à jour.

a. Modèles Animaux

Bien que les travaux sur la stimulation électrique soient anciens, les premières réponses sur les mécanismes d'action ont été apportées dans les années 60 par certains auteurs, notamment le phénomène de modification du potentiel de repos membranaire.

Creutzfeldt va mettre en évidence une dimension spatiale neuro-anatomique (en plus de l'intensité de stimulation) dans la modification de l'excitabilité lors de ses travaux sur le cortex moteur profond des chats (la cathode l'active contrairement à l'anode) (Creutzfeldt et al. 1962). Les auteurs décrivent des effets opposés dans les couches corticales superficielles observées, soulignant le fait que les effets de la stimulation dépendent de l'interaction entre la direction du flux électrique et la géométrie neuronale. D'autre part, la modification est également influencée par le type de cellule ou de tissu même.

Des études pharmacologiques ont montré l'implication des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans les effets prolongés après des séances de tDCS. La Potentialisation à long

terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD) ont été proposés comme candidats probables pour ce phénomène (Malenka & Nicoll, 1999). Les effets LTP et LTD like peuvent être atteints par un prolongement de la durée de stimulation principalement sur la base des données animales disponibles.

b. Chez l'Homme

Chez l'homme, Nitsche retrouve des résultats identiques en termes d'excitabilité corticale, de manière non invasive et indolore. Il met également en évidence la prolongation de l'effet après stimulation (augmentation de l'excitabilité de 150% du cortex moteur au-delà de 90 min) dépendant de 3 facteurs notamment : la durée, la polarité et l'intensité de stimulation (Nitsche et al. 2003).

Des recherches sur l'impact de certains agents pharmacologiques ont montré que des bloqueurs de canaux ioniques voltage-dépendant affectent les effets de la stimulation anodique durant une séance de tDCS ainsi que les effets post stimulation à court terme. En effet, la carbamazépine (bloqueurs des canaux sodiques) et la flunarizine (bloqueurs des canaux calciques) diminuent, voir même suppriment l'effet durant la tDCS. La carbamazépine pourrait cependant avoir un intérêt clinique en potentialisant les effets d'une stimulation cathodique (Liebetanz et al. 2002, Nitsche et al. 2003). Les mêmes travaux de Nitsche montrent que le dextromethorphan, antagoniste des récepteurs NMDA, diminue les effets à long terme de la tDCS, quelle que soit la polarité, donc que les effets de polarisation de la membrane neuronale ne sont responsables que des effets à court terme de la tDCS, alors que les effets à long terme sont la conséquence d'une modulation de l'activité des récepteurs NMDA. Les auteurs, suite à leurs études, vont donc suggérer que les récepteurs NMDA, dont dépendent la LTP et la LTD sont impliqués dans les effets post-stimulation. Les effets à long terme vont être mis en évidence dans des études pharmacologiques. Tout d'abord, par l'utilisation de D-Cycloserine, agoniste partiel des récepteur N-methyl-D-aspartate (NMDA), qui va permettre de prolonger l'effet de la stimulation anodique par tDCS jusqu'au lendemain de la séance en stabilisant le renforcement des récepteurs NMDA (Nitsche et al. 2004). L'utilisation d'amphétamine (bloqueur de la réabsorption des catécholamines) renforce et prolonge également les effets de la stimulation anodiques à long terme, et est donc capable de consolider la neuroplasticité induite par tDCS. Ses effets sont inhibés par l'administration

d'un antagoniste NMDA. Le fait que le propranolol, un antagoniste β -adrénergique, diminue la durée des effets prolongés de la stimulation suggère que les récepteurs adrénergiques jouent un certain rôle dans la consolidation des récepteurs NMDA dépendants responsables des modifications de l'excitabilité corticale motrice (Nitsche et al. 2003).

Enfin, comme on pouvait s'y attendre, la stimulation par TDCS va induire une modification du flux sanguin cérébral cortical et sous-cortical en regard des électrodes de stimulations en rapport avec les modifications d'excitabilité neuronale.

c. Sécurité d'Utilisation

Différentes études que des intensités de stimulation inférieures à 2mA, dont la durée n'excède pas 20 minutes pouvaient être considérées comme sûres (Nitsche et al. 2003). Une étude montre l'absence de modification de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et des tissus cérébraux (observé sur l'IRM), lors de la stimulation du cortex frontal (Nitsche et al. 2004).

Des études sur le fonctionnement cognitif réalisées par Fregni en 2005 puis 2006 (patients dépressifs) montrent que les capacités d'attention et de mémoire de travail, la vitesse de traitement d'information, l'attention soutenue et ciblée, et les capacités d'élaboration étaient conservées après évaluation par une batterie de tests neuropsychologiques (Fregni et al. 2005 et 2006).

Les autres éléments de sécurité à prendre en compte, comme dans toutes autres techniques de stimulation cérébrale non invasives sont :

- Antécédents neurochirurgicaux, présence d'implant métallique intracrânien, pathologie neurologique non stabilisée (absence d'études) contraindiquant la méthode,
- La présence d'épilepsie non contrôlée, lésions cutanées du scalp ou encore hyperesthésie du cuir chevelu (Utz et al. 2010) qui contre-indiquent la TDCS.

Une prudence relative est de mise chez la femme enceinte du fait de l'absence de données dans la littérature, mais une étude de cas sur une patiente souffrant de schizophrénie durant sa grossesse a montré une amélioration significative de sa symptomatologie sans retentissement maternel et fœtal (suivi échographique) (Shenoy et al. 2015).

En pédiatrie, une étude portant sur des patients présentant une schizophrénie débutée dans l'enfance les auteurs montrent une bonne tolérance après stimulation bilatérale anodique et cathodique sans effets indésirables graves pour des séances de 20 minutes à 2 mA (Mattai et al. 2011).

2. AVANTAGES DE LA TECHNIQUE

La TDCS est une technique récente qui présente certains avantages dans son utilisation pratique qui nécessitent qu'on s'y intéresse en tant que nouveau moyen dans notre arsenal thérapeutique. Ces avantages sont :

- Le caractère non invasif, sans anesthésie ou sédation préalable et l'excellente tolérance d'après les diverses études
- La simplicité d'utilisation (chambre du patient, cabinet de consultation, domicile du patient.) et son encombrement minime (rendant le matériel aisément transportable contrairement à la TMS)
- La possibilité de stimuler en même temps deux régions du cortex (contrairement à la rTMS)
- Le coût, moins de 5000 euros et par conséquent de 30 à 40 fois moins cher que la rTMS (donc élargit son champ d'utilisation à la psychiatrie de secteur et libérale)
- Pas de nécessité de la neuronavigation, donc gain du temps par rapport à la rTMS
- Intérêt dans la recherche médicale : faible probabilité de différencier la stimulation SHAM de la stimulation active (dans le mode SHAM, le courant, est délivré pendant les 30 premières secondes de la séance de la même manière qu'en mode actif avant d'être coupé durant le reste de la séance). En effet les sensations désagréables qu'éprouve le patient en début de séance (démangeaisons et picotements) disparaissent après quelques secondes.
- Peu d'effets indésirables, et une technique sécuritaire pour le patient

Tableau 5: Questionnaire d'effets indésirables de la tDCS (traduction du « tDCS Adverse Effects Questionnaire » (Brunoni et al. 2012))

Avez-vous ressenti un des symptômes ou effets indésirables suivant ?	Complétez avec une valeur (1 à 4) les espaces ci-dessous 1: absent, 2: léger, 3: modéré, 4: sévère	S'il est (ou était) présent, est-ce en lien avec la tDCS? 1: non, 2: vaguement, 3: possiblement, 4: probablement, 5: clairement	Notes
Mal de tête			
Douleur à la nuque			
Douleur au niveau du cuir chevelu			
Picotements			
Démangeaisons			
Sensation de brûlure			
Rougeur au niveau de la peau			
Fatigue			
Troubles de la concentration			
Modification rapide de l'humeur			
Autre (précisez)			

C. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN PSYCHIATRIE

La reconnaissance des symptômes négatifs comme une dimension indépendante dans la symptomatologie de la schizophrénie est maintenant bien établie d'un point de vue clinique

et neurobiologique. Il est apparu nécessaire de mieux définir les limites et sous domaines des symptômes négatifs (Kirkpatrick, 2006) afin de développer de nouvelles cibles biologiques de traitement mais aussi de nouvelles techniques psychothérapeutiques plus ciblées. Une meilleure connaissance et compréhension de ces symptômes doit en effet permettre d'adapter les prises en charge de façon plus spécifique.

Sur le plan neurobiologique, les symptômes négatifs sont associés à une hypoperfusion préfrontale (Liu, 2002; Hill, 2004), et peuvent être corrélés à des anomalies structurales et fonctionnelles (Wang, 2003). De plus, plusieurs études suggèrent que les symptômes négatifs résultent d'une baisse de la libération de dopamine dans le cortex préfrontal. Des études en spectroscopie par résonance magnétique (SRM - technique proche de l'IRM) révèlent également que des marqueurs d'intégrité et de fonctionnement neuronal tels que le N-Acetyl-aspartate (NAA), sont trouvés en concentrations moindres dans le cortex préfrontal dorsolatéral de patients souffrant de schizophrénie comparés à des volontaires sains et qu'il existe une corrélation négative entre la concentration en NAA et la sévérité des symptômes négatifs des patients (Sigmundsson, 2003; Tanaka, 2006).

Modifier l'activité corticale au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) par des techniques de stimulation cérébrale apparaît donc comme une stratégie thérapeutique à explorer dans la schizophrénie. Deux techniques de stimulation cérébrale non invasives sont actuellement en plein développement: la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et plus récemment la stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS).

La rTMS (repeated Transcranial Magnetic Stimulation) est une technique non invasive de stimulation cérébrale, basée sur la délivrance de champs magnétiques localisés à travers le crâne. Suivant les paramètres de délivrance (ex : fréquence de stimulation) les zones corticales stimulées seront activées ou inhibées. La rTMS est maintenant largement utilisée dans une gamme variée de troubles neurologiques et psychiatriques (Slotema, Blom et al. 2010). En outre, il s'agit d'un traitement approuvé en seconde ligne par la FDA dans le traitement de l'adulte non psychotique souffrant de dépression majeure (Schlaepfer, George et al. 2010). Une méta-analyse récente de 9 études de rTMS sur les symptômes négatifs (Dlabac-de Lange, 2010) montre une efficacité modérée ($d=0.63$) de la stimulation en haute fréquence (activatrice) du cortex préfrontal dorso-latéral gauche. Ces résultats permettent également d'appréhender les processus physiopathologiques qui sous-tendent ces symptômes

(hypofrontalité, hypothèse dopaminergique, réactivité de l'axe corticotrope) (Brunelin et al, 2010)

La tDCS est une technique de neuromodulation qui délivre un courant électrique direct de basse intensité à des aires corticales, facilitant ou inhibant l'activité neuronale spontanée (Nitsche, 2008). Comme nous l'avons vu précédemment, cette technique est non invasive, indolore et bien tolérée. Après quelques publications sans suite dans les années 1960, cette technique est de nouveau étudiée depuis les années 2000 grâce à une meilleure compréhension de ses mécanismes neurobiologiques. Depuis quelques années, la tDCS a été utilisée pour étudier et traiter plusieurs pathologies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la réhabilitation post-AVC, la dépression et la mémoire de travail chez les sujets sains. Les premières études dans la dépression datent de 2006 (Fregni) et ont montré des résultats très encourageants avec des améliorations symptomatiques allant de 40 à 69% (Nitsche, 2009). Très peu d'études ont évalué l'intérêt thérapeutique de la tDCS dans la schizophrénie. Une étude récente (Brunelin, 2012) a montré une efficacité de la tDCS dans les hallucinations auditives qui se maintenait à 3 mois. Ces résultats sont supérieurs à ceux rapportés dans les études avec la rTMS. Une autre étude (Mattai, 2011) a montré une bonne tolérance du traitement dans une population d'enfants atteints de schizophrénie. Shiozawa (2013) rapporte un cas de catatonie schizophrénique traité avec succès par tDCS chez une patiente résistante à l'électroconvulsivothérapie. Concernant les symptômes négatifs, à ce jour, une seule étude ouverte sur 9 patients a montré une amélioration des symptômes négatifs en se basant sur les items de la PANS (Kurimori et al. 2015).

En conclusion de cette 1^{ère} partie :

Nous venons de voir que les symptômes négatifs et sexuels avaient un impact négatif en terme de handicap fonctionnel sur la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie. Les traitements actuels indiqués dans la prise en charge de la schizophrénie, ne permettent pas d'améliorer de tels symptômes. L'enjeu actuel est de trouver de nouvelles thérapeutiques dans le but d'améliorer les symptômes résiduels invalidants. Nous allons donc vous présenter dans cette deuxième partie, notre étude de recherche, sur l'évaluation d'une potentielle efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs et sexuels dans la schizophrénie.

2ÈME PARTIE : ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA TDCS SUR LES SYMPTÔMES NÉGATIFS ET LES TROUBLES SEXUELS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE.

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

A. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (tDCS) sur les symptômes négatifs et les troubles sexuels chez des patients atteints de schizophrénie résistant au traitement habituel en utilisant comme critère de jugement principal la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), échelle évaluant les symptômes négatifs. Nous faisons l'hypothèse que les patients traités par tDCS au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral auront une diminution significative de la SANS après 1 semaine de traitement en comparaison à un groupe ayant reçu une tDCS placebo (« sham »).

B. OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires sont:

- Évaluer le maintien des résultats sur 3 mois;
- Évaluer l'efficacité de la tDCS sur les troubles cognitifs;
- Évaluer l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie générale, la dépression, le fonctionnement social et la qualité de vie;
- Évaluer la tolérance du traitement.

II. MÉTHODOLOGIE

A. PLAN EXPERIMENTAL

Il s'agit d'un essai thérapeutique contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique à deux bras en adjonction du traitement en cours. Les 2 bras correspondent à une stimulation du CPFDL gauche et une stimulation placebo. Les patients sont suivis pendant 15 semaines

avec 5 visites. L'essai est divisé en 3 phases : une phase de screening qui dure deux semaines, une phase de traitement d'une semaine et une phase de suivi de 12 semaines. Ce projet doit être classé en recherche biomédicale interventionnelle. En effet, il comporte l'utilisation d'un dispositif médical permettant la stimulation électrique transcrânienne (tDCS). Ce n'est pas un traitement réalisé de façon courante dans le cadre de la prise en charge d'une schizophrénie.

B. SÉLECTION DES PATIENTS

Le **tableau 6** reprend les Critères d'inclusion et de non inclusion des patients

Tableau 6 : Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'Inclusion	Critères de Non Inclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de Schizophrénie selon le DSM-IV • Patients âgés de 18 à 60 ans • Prédominance des SN définie par un score de SANS>35 • Symptômes résistants selon les critères de Kane, (1988): persistance des symptômes après deux traitements d'au moins 6 semaines chacun, avec deux neuroleptiques différents à dose efficace. • Stabilité clinique depuis 6 semaines • Etre capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude • Avoir donné par écrit le consentement éclairé pour participer à l'étude • Etre affilié à un régime de sécurité sociale français • Avoir une contraception efficace pour les femmes non ménopausées • Participation du sujet à l'étude notée dans le dossier médical 	<ul style="list-style-type: none"> • Autre diagnostic psychiatrique sur l'axe I du DSM-IV ou diagnostic de dépression caractérisé par un score à l'échelle de Calagary>9 • Contre-indication à la pratique de la tDCS : antécédent de pathologie cérébrale, d'hypertension intracrânienne, de neurochirurgie, d'implant métallique céphalique ou de pacemaker. • Modification de traitement datant moins de 6 semaines • Instauration d'un traitement physique ou psychothérapeutique datant de moins de 8 semaines • Epilepsie non équilibrée • Maladie somatique grave non stabilisée • Eczéma aigu au niveau du scalp • Grossesse ou allaitement en cours • Participation simultanée a une autre étude de recherche • Patient sous tutelle, en soins sans consentement et détenus

Les patients inclus (N= 10) sont des patients ayant une schizophrénie selon les critères du DSM-IV (First 1997) et présentant des symptômes négatifs résistants aux traitements antipsychotiques (tableau 6). Ils ont été recrutés à partir de la cohorte du PHRC STICCS du Service de Psychiatrie Universitaire du CHU de Nice (hôpital de Jour, hôpital de semaine, consultations) avec visite d'inclusion V1, visite à J5 (V6) de la stimulation, visite à 1 mois (V7) et à 3 mois (V8). Pour cette étude, les patients retenus ont été inclus entre novembre 2015 et Juin 2016.

C. INTERVENTION

La stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS) est une technique non invasive de stimulation cérébrale, basée sur la délivrance d'un courant continu de basse intensité au travers de deux électrodes positionnées sur le crâne, une anode et une cathode. Ce courant a des effets modulateurs sur la neuroplasticité cérébrale avec un effet qui varie selon la polarisation du courant utilisé : la stimulation anodique augmente l'excitabilité du cortex sous-jacent, tandis que la stimulation cathodique diminue l'excitabilité corticale (Bindman et al., 1964). Contrairement à la rTMS, la tDCS ne provoque pas de dépolarisation neuronale mais va modifier le potentiel de repos membranaire des neurones stimulés (Creutzfeld et al. 1962). L'amplitude des modifications induites dépend du quotient de l'intensité du courant sur la surface de l'électrode. La rémanence de l'effet induit dépend de la durée de la stimulation et de la répétition des stimulations par un effet cumulatif. La position des électrodes est également fondamentale. Habituellement, l'anode est placée sur la zone que l'on désire stimuler et la cathode fait office de référence et est située sur une zone non impliquée et parfois extracéphalique.

Localisation de la cible du traitement par tDCS :

La localisation des électrodes reprend les localisations utilisées dans les protocoles de tDCS dans la dépression : anode sur le CPFDL gauche et cathode sur la zone supraorbitaire controlatérale.

Procédure de stimulation :

Un appareil DC-Stimulator plus (NeuroConn) sera utilisé.

Cet appareil est un dispositif médical de classe Iia et porte le marquage CE conformément au répertoire sur les dispositifs médicaux (93/42/CEE).

La technique consiste en l'application de deux électrodes conductrices rectangulaires en éponge synthétique de grande taille (7x5 cm soit 35 cm²), imbibées d'une solution saline (0.9% NaCl), et positionnées en regard des surfaces corticales cibles. L'anode est positionnée en regard du CPFDL gauche localisé par le repère F3 du système international EEG (10/20), la cathode sur la bosse frontale droite (Fp2). Les électrodes sont maintenues en place à l'aide de bandes élastiques spécialement conçues. Les patients sont surveillés en permanence afin d'assurer un positionnement correct et un bon niveau de confort.

Conformément aux études récentes de tDCS dans les troubles psychiatriques, le courant est d'une intensité constante de 2 mA et la durée de traitement de 20 minutes. La densité de courant est de 0.06 mA/cm². Le courant continu est appliqué pendant 20 minutes avec une initiation progressive pendant 30 secondes et un arrêt progressif en fin de séance pendant 30 secondes.

Le protocole de traitement consiste en 2 séances par jour espacés de 3 heures pendant 5 jours soit 10 séances ce qui correspond aux protocoles utilisés habituellement dans les études en psychiatrie.

Dans la mesure du possible, il sera demandé au sujet de rester au calme avant, pendant et après les séances. Il a été montré qu'une activation corticale intense pendant la séance pouvait modifier l'effet de la tDCS (Antal et al. 2008).

tDCS placebo (sham):

Un des avantages de la tDCS sur la rTMS est la facilité d'application de la procédure de placebo. Le dispositif est le même dans les deux cas. A l'exception d'une légère sensation de picotement à l'instauration et à l'arrêt du courant, les sujets ne ressentent rien lors de la séance (Gandiga, 2006). Pour réduire les sensations cutanées transitoires, l'intensité du courant est augmentée progressivement jusqu'à atteindre un palier; cette procédure est implémentée dans les appareils de tDCS. Pour la stimulation placebo, le courant est délivré pendant quelques secondes puis arrêté car la plupart des sujets ne ressentent que l'instauration du courant. La procédure habituelle appelée "fade in – short stimulation – fade out" est composé de 3 phases:

- Augmentation progressive du courant pendant 30 secondes jusqu'à atteindre 2 mA
- Maintien du courant à 2 mA pendant 30 secondes
- Diminution progressive du courant jusqu'à 0 mA pendant 30 secondes

Les temps d'augmentation, de maintien et de diminution sont variables selon les études. Cette procédure a montré que les sujets ne pouvaient distinguer le traitement actif du traitement sham (Gandiga, 2006; Ambrus, 2012; Russoa, 2013; Palm, 2013). Pour la stimulation réelle, en fin de séance le courant sera progressivement arrêté sur 30 secondes. Il a été montré que la procédure placebo ne provoquait pas de modification neuronale (Gandiga, 2006). Le double aveugle peut être garanti grâce à l'option "studies" fournie par le constructeur. Avant de démarrer la séance, le manipulateur doit entrer un code qui active le mode actif ou sham. Ce code sera associé aux paramètres de stimulation et au patient. Une liste de code est fournie par le constructeur au statisticien chargé de générer la randomisation. Selon la randomisation, le statisticien enverra un code pour un patient aux manipulateurs. Les manipulateurs sont donc en aveugle de la procédure, ce qui est actuellement impossible dans les études de rTMS. L'appareil affichera les mêmes informations qu'il soit en mode actif ou sham. L'investigateur est aveugle du type de traitement utilisé et les manipulateurs seront formés pour ne pas interférer sur le design de l'étude et le respect de l'aveugle. L'investigateur et le psychologue chargé des évaluations ne participent pas à la séance de stimulation. Néanmoins pour s'assurer de l'intégrité du double aveugle, après la première et la dernière séance, le sujet devra dire s'il pense être sous placebo ou stimulation réelle.

Traitements concomitants :

Les patients inclus pourront conserver leur traitement médicamenteux et notamment celui de la schizophrénie (antipsychotique, antiépileptique, benzodiazépine). Ce traitement devra être stable depuis au moins 6 semaines au moment de l'inclusion. Toute modification de traitement devra être argumentée et documentée. Ce traitement sera recueilli lors de la visite d'inclusion. Les éventuelles automédications seront recueillies. Selon certains experts, le traitement pourrait influencer l'impact de la tDCS notamment en modifiant l'excitabilité corticale (par exemple les antiépileptiques ou les benzodiazépines) mais à ce jour aucune étude n'a été réalisée sur ce sujet. Les traitements non médicamenteux (psychothérapie, hôpital de jour, etc.) seront également recueillis.

D. ÉVALUATIONS CLINIQUES

- **Critère de Jugement Principal :**

Scale for the Assesment of Negative Symptoms: SANS (Andreasen, 1989): L'échelle d'appréciation des symptômes négatifs S.A.N.S d'Andreasen, a comme objectif d'apprécier les symptômes déficitaires dans le cadre des troubles psychotiques. C'est l'échelle la plus utilisée pour évaluer spécifiquement les symptômes négatifs dans les troubles psychotiques. Elle est constituée de vingt-cinq items, cotés de 0 à 5. Ces items sont répartis en 5 composants, ou domaines, que sont l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition-apatie, l'anhédonie-retrait social, et les troubles de l'attention. La principale application de l'échelle consiste à apprécier l'évolution des patients sous traitement. Elle est utile dans cette étude afin d'évaluer une relative efficacité du traitement par tDCS sur les symptômes négatifs (Voir en annexe 3)

- **Evaluation des Symptômes Négatifs :**

Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS (Kay, 1987): La PANSS est une échelle d'hétéro-évaluation en 30 items, cotés de 1 à 7, qui permet de mesurer la symptomatologie spécifique aux troubles psychotiques et notamment schizophréniques. Elle permet de calculer les scores de trois dimensions syndromiques : positive (7 items), négative (7 items) et de psychopathologie générale (16 items), dans une perspective à la fois catégorielle et dimensionnelle. Son utilisation est particulièrement indiquée pour déterminer un profil psychopathologique, rechercher des éléments pronostiques d'une évolution et évaluer les efficacités respectives de diverses stratégies thérapeutiques. Les mesures de la PANSS sont obtenues en observant le comportement du patient au cours de l'entretien, ainsi qu'à partir de l'entretien clinique et des rapports du personnel de soins primaires ou des membres de la famille. Au même titre que la SANS, cette échelle permet d'apprécier et d'évaluer l'évolution globale des symptômes positifs et négatifs avant et après la cure de tDCS. (Voir en Annexe 4)

Lille Apathy Rating Scale: LARS (Sockeel, 2006): Cette échelle se présente sous forme d'un ensemble de 33 questions réparties en 9 rubriques correspondant aux différentes manifestations cliniques de l'apatie. C'est une hétéro-évaluation administrée lors d'un entretien structuré et standardisé. Cette échelle permet de dégager 4 dimensions factorielles à

partir des scores partiels provenant des 9 rubriques. Ces dimensions sont la curiosité intellectuelle, l'implication émotionnelle, l'activité et la prise d'initiative, et la capacité d'autocritique. (Voir annexe 7)

Clinical Global Impression Scale: CGI-S (Haro, 2003): Cette échelle permet une évaluation clinique globale de la pathologie. Les Impressions Cliniques Globales, au nombre de trois, concernent l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. Elles donnent une idée générale mais valide de l'état du patient de même que du rapport bénéfice/risque des traitements étudiés. Ces Impressions Cliniques Globales ne sont pas réservées à un type spécifique de pathologie mais ont l'avantage de s'adresser à la majorité des troubles mentaux.

Echelle de dépression de Calgary (Addington et al, 1993): L'échelle de dépression de Calgary pour patients schizophrènes (CDSS) est une échelle de 9 items, simple, rapide et facile d'emploi. Elle a été élaborée pour évaluer la dépression chez les patients schizophrènes. Elle mesure la gravité de symptômes tels que l'humeur déprimée, le désespoir, la culpabilité, l'insomnie et le suicide. Elle a été validée par Bernard en 1998. Elle est utilisée dans cette étude comme critère d'inclusion des patients afin de différencier l'anhédonie dépressive de l'anhédonie anticipatoire des patients schizophrènes. (voir annexe 8)

Scale to assess Unawareness of Mental Disorder: SUMD (Amador et al, 1993): Cette échelle explore les diverses dimensions de l'insight en 2 points distincts : la reconnaissance des signes et symptômes du trouble d'une part, et l'attribution causale d'autre part (capacité à reconnaître la maladie comme source des symptômes). Les réponses sont cotées de 1 à 5 : de conscient à inconscient pour la reconnaissance, de correct à incorrect pour l'attribution. Les plus hauts scores indiquent les plus hauts niveaux de non-conscience du trouble. Nous utilisons la SUMD abrégée et la sous-échelle des symptômes négatifs.

Echelle de Simpson et Angus: SAS: L'échelle des effets extrapyramidaux de Simpson et Angus (1964) est destinée à évaluer le syndrome parkinsonien dû aux neuroleptiques. La cotation des items varie de 0 à 4 et le score total de 0 à 40. Cette échelle servira à diminuer les facteurs de confusion, car les symptômes négatifs peuvent être secondaires aux effets extrapyramidaux des neuroleptiques.

Temporal Experience Pleasure Scale : TEPS (Gard et al. 2006): validée en français (Favrod et al., 2009) l'échelle du plaisir anticipé et consommatoire est un auto-questionnaire

coté de 1 à 6, organisé en 2 sous échelles : plaisir anticipatoire (10 items) et plaisir consommatoire (8 items). Ce questionnaire a pour but d'observer et d'apprécier une évolution des symptômes d'anhédonie anticipatoire et consommatoire avant et après traitement par tDCS dans notre étude. (Voir en Annexe 2)

Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms: CAINS (Horan et al. 2011) :

traduite en français par Raffard et Macgregor (2014) cette échelle d'évaluation clinique des symptômes négatifs a été conçue afin d'évaluer les sous domaines des symptômes négatifs comme l'anhédonie anticipatoire et consommatoire et l'avolition, et répondre aux limites des questionnaires déjà existants. C'est un hétéro-questionnaire contenant 13 items coté de 0 à 4 qui balaye les aspects du plaisir et de la motivation au travers de divers comportements sociaux comme la famille les amis les loisirs et le travail (9 items). 4 items sont réservés au comportement du patient durant l'entretien et concerne les expressions faciales vocales et gestuelles ainsi que la fluence langagière. Cette échelle est particulièrement intéressante dans notre étude afin d'évaluer de manière plus spécifique l'anhédonie et l'avolition. (Voir en Annexe 5)

- **Evaluation Fonctionnelle :**

Echelle de fonctionnement global « EGF » (APA, 1994) C'est une échelle qui permet l'enregistrement du fonctionnement global d'un individu sur l'axe V du DSM IV-TR. C'est une échelle cotée de 0 à 100 qui doit être utilisée en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social, et professionnel. La cotation ne doit pas inclure les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales. L'échelle globale du fonctionnement est divisée en 10 niveaux de fonctionnement. Coter l'EGF revient à choisir le niveau de fonctionnement qui reflète le mieux le niveau global de fonctionnement. Chacun des 10 niveaux de fonctionnement comprend 2 composantes : une composante relative à la sévérité de la symptomatologie et la seconde composante relative au fonctionnement. C'est une échelle particulièrement utile pour suivre globalement les progrès techniques des individus au moyen d'une note unique.

Questionnaire de qualité de vie (S-QoL): L'échelle de qualité de vie développée par Auquier & Lançon (2002) permet d'évaluer l'impact des difficultés des patients sur leur qualité de vie. C'est un auto-questionnaire présentant 41 Items divisés en 3 parties ; une

partie (13 items) évaluant la vision de l'avenir qui se cote de « beaucoup moins, moins, un peu moins, autant et plus » ; une seconde partie (17 items) permettant d'évaluer le soutien social, qui se cote de « beaucoup moins, moins, un peu moins, autant et plus » et une troisième partie (11 items) permettant d'évaluer l'estime de soi, qui se cote de « beaucoup plus, plus, un peu plus, autant et moins ». En fin de questionnaire, le patient peut aborder spontanément des sujets non pris en compte par l'échelle. La cotation des items se fait de 0 ("beaucoup moins") à 4 ("Beaucoup plus") et permet d'obtenir un score global de qualité de vie coté sur 164.

- **Evaluation de la Sexualité :**

Questionnaire sur la sexualité est un auto-questionnaire ayant 15 items communs: données épidémiologiques, antécédents médicaux ayant des conséquences sur la sexualité, mode de contraception, âge du premier rapport, nombre de partenaires sexuels, durée des relations, situation affective actuelle, antécédents de violences sexuelles, fréquence des rapports sexuels et de l'activité masturbatoire, importance accordée à la sexualité, causes évoquées pour expliquer les troubles, facilité à aborder le sujet avec leur médecin généraliste ou leur psychiatre et souffrance engendrée par le trouble sexuel. Neuf items ont été rajoutés pour les femmes et trois pour les hommes afin d'affiner les types de DS.

Arizona Sexual Experience Scale: ASEX (McGahuey et al., 2000), validée en français (Briki et al. 2012). Il s'agit d'un auto-questionnaire en 5 items, pouvant être utilisé comme hétéro-questionnaire, fréquemment utilisé lors des études sur la schizophrénie (Byerly et al. 2006). L'ASEX évalue le désir, l'excitation, leur manifestation génitale (érection ou lubrification vaginale), la possibilité d'avoir un orgasme et la satisfaction éprouvée. La passation est rapide, les items peu intrusifs, l'orientation sexuelle et la présence d'un partenaire sexuel n'interviennent pas dans les réponses. Les scores totaux vont de 5 à 30. La présence d'une DS repose sur un score total ≥ 19 ou un item ≥ 5 ou au moins 3 items ≥ 4 . (Voir en annexe 1)

- **Évaluation Cognitive :**

Flexibilité cognitive Le "Trail Making Test, Delis Kaplan Executive Functions System" (TMT DK-EFS), (Delis et al. 2001). Ce test permet d'évaluer les fonctions exécutives et plus particulièrement la flexibilité mentale. C'est un test chronométré, présentant cinq conditions: exploration visuelle (condition 1), ordonnance des chiffres (condition 2), ordonnance des

lettres (condition 3), flexibilité chiffres- lettres (condition 4) et la vitesse motrice (condition 5). Les variables dépendantes à noter sont le temps et le nombre d'erreurs. Durée 10 minutes.

Fonctionnement mnésique Le "California Verbal Learning Test" (CVLT), initialement développé par Fridlund & Delis (1987). L'adaptation Française est de Poitrenau et al. (2007). Le CVLT a été mis au point dans le but de permettre une estimation multifactorielle de l'apprentissage verbal et de la mémoire. Il diffère des épreuves traditionnelles en ce sens qu'il quantifie de nombreuses composantes cognitives de la performance mnésique verbale en un seul test. Cet instrument apporte des données normatives relatives à la façon dont une tâche est maîtrisée, y compris les stratégies, les processus qu'un sujet peut mettre en œuvre et les erreurs qu'il peut commettre. L'expérimentateur lit une première liste de 16 mots "dite du Lundi" organisée en 4 catégories (outils, fruits, vêtements, épices et herbes). Le patient doit ensuite restituer le plus grand nombre de mots (rappel libre immédiat). Ces deux séquences (lecture par l'expérimentateur et restitution par le patient) sont répétées à 5 reprises. Une fois le 5^{ème} essai terminé, l'expérimentateur lit une nouvelle liste de 16 mots "dite du Mardi", cette nouvelle liste sert d'interférence. Il est alors demandé au patient de restituer un maximum de mots de la liste du Mardi (rappel libre immédiat). Puis le patient reçoit comme consigne d'essayer de restituer un maximum de mots de la liste du Lundi (rappel libre à court terme), arrive ensuite une phase d'indiciage (Dites moi tous les articles de la liste du Lundi qui sont des fruits ?, outils ? ...). Après 20 minutes de pause sans épreuves verbales, le patient reçoit à nouveau la consigne de restituer un maximum de mots de la liste du Lundi (rappel libre à long terme) et arrive pour terminer une nouvelle phase d'indiciage (rappel indicé à long terme). Ce test permet de mettre en exergue les processus de récupération en mémoire à long terme ainsi que les processus de consolidation en mémoire à long terme. Durée 45 minutes dont 25 minutes de passation et 20 minutes de pause.

Mémoire de travail Nous utiliserons les trois subtests Séquence Lettres/Chiffres, Arithmétique et Mémoire des chiffres de la WAIS III, Wechsler (2000). Ce test nous permet d'évaluer la mémoire de travail du sujet. Ainsi, pour le premier test, le patient doit rappeler les chiffres en premier par ordre croissant, puis les lettres par ordre alphabétique. Chaque item est constitué de 3 essais et chaque essai est une séquence différente de chiffres et de lettres. Nous accordons 1 point pour chaque séquence correctement rappelée. Le score total varie entre 0 et 21. Durée 20 minutes.

QI Abrégé L'échelle d'intelligence de Wechsler (Wais-III, Wechsler, 2000) est l'outil le plus fiable pour estimer l'efficacité intellectuelle d'un adulte avec la meilleure précision. Cette échelle possède des qualités métriques robustes basées sur une standardisation élaborée à partir d'un très grand nombre d'individus et profite d'une mise à jour régulière de ses normes permettant d'éviter une surestimation du quotient intellectuel (QI) due à divers facteurs telles que l'amélioration du système éducatif, l'élévation de la qualité de la santé et / ou une meilleure diffusion de l'information (cf. le manuel de la Wais-III pour un rappel des qualités métriques de cet outil, Wechsler, 2000). Toutefois, en pratique neuropsychologique, la Wais-III a pour inconvénient un temps de passation très élevé estimé à au moins deux heures. Pour pallier à cette limite, il existe des versions abrégées de la Wais-III permettant de réduire le temps de passation d'au minimum 50% tout en conservant les qualités métriques de cette échelle, permettant alors d'obtenir une estimation fiable et valide du fonctionnement intellectuel des participants. Nous utiliserons une version abrégée de la WAIS III, subtests « Code » et « Vocabulaire » de la WAIS III (Wechsler, 2000). Il a été montré que ce QI abrégé corrèle à 0.93 avec le QI calculé par l'ensemble des subtests de la WAIS III (Donders & Axelrod, 2002). Durée 10 minutes. Ce test ne sera passé qu'à la V1.

E. DÉROULEMENT DE L'ETUDE

Les patients ont été inclus entre Novembre 2015 et Juin 2016. Le Schéma des visites est illustré par la **figure 6**

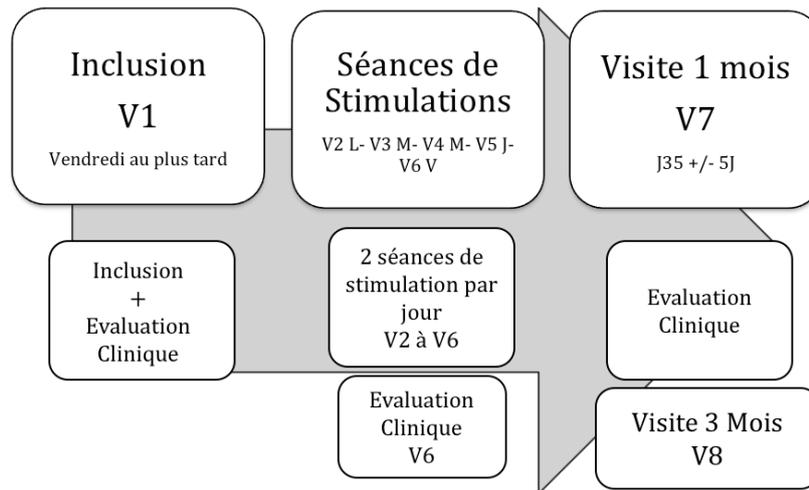


Figure 6 : Schéma des visites de l'étude

Les patients bénéficieront tout d'abord d'un entretien de pré-inclusion au cours duquel l'étude leur sera expliquée et la lettre d'information remise. Les critères d'inclusion et de non inclusion seront vérifiés. Le consentement sera recueilli avant de réaliser les évaluations. Les différentes évaluations seront réalisées au cours d'une 1/2 journée (visite d'inclusion) programmée en fonction des emplois du temps et disponibilités des participants. La première séance de stimulation aura lieu dans les 7 jours qui suivent. Le patient aura deux séances de stimulation par jour pendant 5 jours soit 10 séances. Les patients seront suivis pendant une durée de 1 mois après la dernière séance de stimulation. Les visites auront lieu à l'inclusion V1, à la dernière séance V6, 1 mois plus tard V7 et à 3 mois V8. (Tableau 7)

Tableau 7 : calendrier des visites

	Inclusion (V1)	Séance 1 (V2)	Séance 10 (V6)	1 Mois (V7)	3 Mois (V8)
Information du patient	X				
Recueil du consentement	X				
Vérification des CI/CNI	X				

Evaluation Clinique					
SANS	X		X	X	X
PANSS	X		X	X	X
CALGARY	X		X	X	X
CAINS	X		X	X	X
TEPS	X		X	X	X
LARS	X		X	X	X
SUMD	X		X	X	X
CGI	X			X	X
EGF	X		X	X	X
SAS	X			X	X
Questionnaire sur la sexualité	X				
ASEX	X		X	X	X
SQOL	X			X	X
Evaluation Cognitive					
Flexibilité cognitive	X			X	X
Processus d'inhibition	X			X	X
Fonctionnement Mnésique	X			X	X
Mémoire de Travail	X			X	X
QI Abrégé	X				
Mesure de la tolérance		X	X		
Notifications d'évènements indésirables		X	X	X	X

Dans le cahier d'observation seront recueillis en plus des résultats de ces évaluations, les données sociodémographiques, la durée d'évolution de la maladie, la durée d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisations antérieures, traitements antérieurs et traitements actuels et les prises de toxiques.

F. PROTECTION DES PERSONNES

- **Aspects Ethiques et réglementaires**

L'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour la recherche biomédicale a été obtenu en 2013. Le consentement libre, éclairé et écrit des patients a été recueilli après qu'ils aient été informés par le médecin lors qu'une consultation et après un délai de réflexion suffisant. Les formulaires de consentement ont été signés et datés par les participants et ont été classés dans leur dossier médical. Un double du formulaire daté et signé a été fourni à chaque participant de la recherche.

- **Balance Risques- Bénéfices**

Les bénéfices seront d'ordre :

Thérapeutique : Si les hypothèses sont confirmées, ce projet pourrait permettre de mettre au jour un nouveau type de prise en charge dans un trouble où les alternatives thérapeutiques et les résultats sont actuellement limités, et

Physiopathologique : Mieux comprendre les processus physiopathologiques mis en jeu dans la schizophrénie et l'effet de la tDCS sur les composantes symptomatiques et cognitives des symptômes négatifs dans la schizophrénie.

La tDCS est couramment utilisée en recherche dans le monde et dans quelques centres en France. La tolérance clinique de la tDCS est excellente comparée aux autres techniques de stimulation notamment due au fait qu'elle n'induit pas de dépolarisation neuronale (Poreisz, 2007). Cette tolérance est confirmée dans les études publiées spécifiquement sur la schizophrénie. La tDCS a été appliquée sur plus de 3000 sujets.

Les effets indésirables observés se limitent à :

- Une irritation de la peau sous les électrodes, observée lorsque la densité de courant est supérieure à 0.06 mA/cm² avec légers picotements ou brève sensation de brûlure en début de séance chez 20% des patients
- Une rougeur modérée ou légère irritation de la peau sous les électrodes liée à une vasodilatation chez environ 5% des patients (Durand, 2002)
- De rares céphalées, sensibles aux antalgiques mineurs type paracétamol.

Dans les études publiées, aucun des sujets n'a demandé de cesser la tDCS ni n'a eu besoin d'une intervention médicale pendant ou après les séances. Pour renforcer encore la sécurité de ce traitement, les patients ayant une pathologie médicale instable, une épilepsie non contrôlée ou un eczéma aigu au niveau des électrodes seront exclus. De même, les patients ayant un implant métallique au niveau du crâne seront exclus.

- **Gestion des événements indésirables**

Le médecin se doit d'informer la Direction de la Recherche de tous les Evènements Indésirables Graves (EIG), qu'ils soient imputables ou non à la recherche dans les 24 heures ouvrées suivant leur constatation

- **En cas de Grossesse**

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un EIG. Cependant, une grossesse aboutira à un arrêt de la recherche et une sortie d'étude.

III. RÉSULTATS

A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Les participants ont été inclus entre le 19 novembre 2015 et le 15 juin 2016. 10 patients ont été reçus en visite de pré-inclusion, 5 patients ont refusé de participer à l'étude après délai de réflexion, 1 patient a bénéficié d'une modification de traitement, 1 patient n'a

pas souhaité poursuivre l'étude. 4 patients ont donc complété l'étude sur une période de 3 mois.

- **Patient n°1 : Mr M.**
- **Patient n°2 : Mr T.**
- **Patient n°3 : Mr N.**
- **Patient n°4 : Mr J.**

B. PATIENT N°1 : Mr M

Mr M est un patient âgé de 26 ans, qui présente une schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 21 ans. Il a été hospitalisé une seule fois en 2014 suite à une décompensation délirante et depuis sa sortie d'hospitalisation le patient est stable sous antipsychotique retard (Xeplion 100 mg/28j). Il présente depuis une symptomatologie négative résistante aux traitements avec un retentissement fonctionnel et sexuel important.

Mr M est d'origine française, célibataire sans enfant, à un niveau BAC et a commencé une formation en IUT d'informatique qu'il n'a jamais terminé. Il est actuellement sans emploi. Il vit toujours chez ses parents, a une sœur de 2 ans son aînée et sa mère est sa principale personne ressource. Elle l'étaye au quotidien quand il s'agit de le stimuler au niveau de l'hygiène, des actes de la vie quotidienne ou des interactions sociales qu'il n'a peu. En 2015, le patient a bénéficié d'une prise en charge en hôpital de jour en vue d'une réhabilitation psycho-sociale qu'il a peu investit et rapidement arrêté. Il a été suivi, dès lors, au centre médico-psychologique de son secteur à raison d'une fois par mois.

Concernant la sexualité, le patient est célibataire, n'a jamais eu de relations sexuelles et se plaint d'une baisse du désir sexuel et de troubles de l'érection qu'il impute directement aux symptômes de sa maladie. Une activité masturbatoire est présente 1 à 3 fois par semaine. Sa dernière relation amoureuse remonte à 2009 et a duré 2 mois. Il n'a jamais été victime de violences sexuelles.

Mr M remplit les critères d'inclusion et de non –inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion V1, Le patient est accompagné de sa mère, le contact et la présentation sont corrects malgré un émoussement affectif franc. Le patient présente un ralentissement

psychomoteur, une pauvreté du discours et du contenu idéique, aucune idée délirante n'est exprimée et le discours n'est pas désorganisé. Une anergie physique est observée et le patient se plaint d'une anhédonie et d'une avolition importante. Il présente également des troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement et réveils nocturnes. Il ne relate ni troubles anxieux ni idées noires ou suicidaires. L'insight est relativement faible sur la conscience des symptômes et comprend peu l'intérêt de prendre un traitement.

L'évaluation clinique montre une symptomatologie négative au premier plan avec une absence de symptômes dépressifs (Score de la SANS à 74, score négatif de la PANSS à 28 score global à 75, Calgary à 2) touchant les différentes sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle ASEX montre une dysfonction sexuelle avec un score total de 21/30 (dont 3 items > 4), L'échelle temporelle de plaisir (TEPS) montre un déficit du plaisir anticipatoire et consommatoire (score TEPS- ant : 46/60, score TEPS-cons : 31/48)

La CAINS montre également un déficit de motivation et de plaisir (score MEP total de 17/36) et une diminution des Expression avec un score EXP total à 11/16.

La LARS nous indique que le patient présente une Apathie sévère avec un score à -5/36

L'EGF est cotée à 41/100 montrant ainsi un handicap important dans le fonctionnement social professionnel et scolaire.

La CGI évalue notre patient à V1 comme « manifestation malade »

Le bilan neuropsychologique est globalement normal, malgré la présence de légères difficultés attentionnelle.

Le protocole de tDCS a été réalisé du 07 au 11 décembre 2015 (V2-V6) en ambulatoire en cure de 10 séances sur 5 jours à raison de 2 séances par jour, espacées de minimum 3h. Quelques effets indésirables ont été observés durant la première séance à type de picotements, démangeaisons et céphalées d'intensité 3 à 4/10 rapidement résolutive et sensibles au paracétamol.

A la visite V6 après la 10^{ème} séance, Mr M est vu en entretien et est satisfait de sa cure de tDCS. Hormis les effets indésirables cités plus haut, le traitement a été plutôt bien toléré. Le patient semble moins émoussé et plus souriant, et ne semble pas avoir eu de troubles du

sommeil durant cette semaine. L'évaluation clinique montre une amélioration de la symptomatologie négative avec une diminution des scores de la SANS (diminution de la SANS de 74 à 69) et des scores de PANSS (score négatif de PANSS à 30 mais diminution globale de 75 à 68). Les scores de l'ASEX et de la TEPS sont similaires à V1 et la CAINS montre un score identique concernant la motivation et le plaisir mais une diminution du score des expressions (score de 11 à 8). Il n'y a pas eu d'amélioration concernant le domaine de l'apathie sur l'échelle de la LARS (score de -5 à -1/36). Les scores de l'échelle EGF et de la CGI sont par ailleurs identiques à V1.

Mr M est donc revu à 1 mois (V7) : Toujours accompagné de sa mère, Mr M est souriant et beaucoup moins émoussé. Une légère amélioration dans le discours semble être observée. Bien que présentant toujours un ralentissement psychomoteur, sa mère explique que, depuis la cure, son fils est moins renfermé sur lui-même, prend plus d'initiatives, semble un peu plus motivé (a repris sa voiture qu'il n'avait plus conduit depuis 2 ans) et présenterait moins de troubles de l'attention et de la concentration.

L'évaluation clinique montre une amélioration significative des symptômes négatifs avec une diminution des Scores de la SANS et de la PANSS (diminution du score de SANS de 69 à 55, diminution du score négatif de la PANSS de 30 à 18 et score global de 68 à 54).

L'évaluation de la sexualité montre une amélioration de la fonction sexuelle avec l'ASEX (diminution du score de 21 à 18). L'échelle Temporelle du Plaisir TEPS monte une légère amélioration du plaisir anticipatoire et consommatoire (augmentation des score TEPS-Ant de 46 à 48, et du TEPS –Cons de 31 à 35)

L'échelle de la CAINS révèle également une légère amélioration des scores concernant la motivation le plaisir et les expressions. (Diminution du score MEP Total de 18 à 15, et du score EXP Total de 11 à 6)

L'évaluation de l'apathie par l'échelle LARS montre une nette amélioration des symptômes avec un score de -17/36 qui traduit une « tendance à l'apathie » (amélioration dans tous les sous domaines comme les actes de la vie quotidienne, la prise d'initiative, les centres d'intérêt, l'intérêt pour la nouveauté, les efforts volontaires, l'intensité des émotions, l'inquiétude, la vie sociale et la capacité d'autocritique)

L'EGF est passé de 41 à 51/100 et décrit une amélioration des symptômes dans le fonctionnement social et professionnel

L'échelle de CGI suggère donc une « légère amélioration » dans le fonctionnement global du patient.

Le bilan neuropsychologique montre une amélioration au niveau attentionnel et sur la mémoire de travail.

A la visite des 3 Mois (V8), Mr M – accompagné de sa mère- est stable sur le plan clinique. Le patient nous explique que depuis 1 mois, tout son groupe d'amis est parti vivre en Australie. Il se trouve actuellement assez isolé socialement et se réfugie d'avantage dans les jeux vidéo en ligne (y passe en moyenne 5 à 7h par jour). Par ailleurs il aimerait intégrer de nouveau l'hôpital de jour afin de retrouver un rythme de vie adapté et faire de nouvelles rencontres. Sa mère nous signale que depuis la cure, Mr M est beaucoup plus investi dans les jeux en réseau et malgré son manque d'activité physique, elle le trouve beaucoup plus dynamique.

Lors de l'évaluation clinique, nous observons peu de changement par rapport à la visite de 1 mois (V7), qui nous conforte dans le maintien des effets à 3 mois. Les scores de la TEPS ont cependant été améliorés avec une augmentation de 5% pour le plaisir anticipatoire, et de 12,5% pour le plaisir consommatoire par rapport à V1. Le score total de la SANS a également été augmenté de 18% par rapport à V1.

Le bilan neuropsychologique rapporte une stabilité concernant les déficits attentionnels et sur la mémoire de travail.

Synthèse des résultats de Mr M.

SANS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Avolition apathie (/20)	14	12	-10%	13	-5%	12	-10%
Anhédonie, retrait social (/25)	17	16	-4%	14	-12%	14	-12%
Score Total (/125)	74	69	-4%	55	- 15%	51	-18%

PANSS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Positif (7-49)	8	7		7		8	
Score Négatif (7-49)	28	31	7%	18	-23%	23	-12%
Score Psychopathologique (16-112)	39	30		29		30	
Score Total (20-210)	75	68	-3%	54	-11%	61	-7%

ASEX	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (5-30)	21	22	4%	18	-12%	18	-12%

TEPS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score TEPS-ANT (/60)	46	46	0%	48	3%	49	5%
Score TEPS-CONS (/48)	31	30	-2%	34	6%	37	12,5%

CAINS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score MEP	18	18	0%	15	-8%	18	0%
Score EXP	11	8	-18%	6	-31%	6	-31%

LARS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (/36)	-5 Apathie sévère	-1 Apathie sévère	-5%	-17 Tendance à l'apathie	-16%	-13 Apathie modérée	-11%

Echelle de Dépression de CALGARY	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (/27)	2	0	7%	2	0%	3	-3%

EGF	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Total (%)	41	41	51	55

CGI	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Gravité	4 (Manifestement malade)	4 (Manifestement malade)	3 (Modérément malade)	3 (Modérément malade)
Score Amélioration		4 (Pas d'amélioration)	3 (Légèrement amélioré)	3 (Légèrement amélioré)
Index Thérapeutique		13	9	9

C. PATIENT N°2 : Mr T.

Mr T. est un homme de 32 ans qui présente une schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 20 ans. Il a été hospitalisé 3 fois sous contrainte entre 2004 et 2006. Depuis 2006 le patient est stable sous antipsychotiques (Clozapine 100mg/j et Aripiprazole 30mg/j) et bénéficie d'une prise en charge en Hôpital de jour. A ce jour Mr T. présente une symptomatologie négative prédominante avec un retentissement fonctionnel et sexuel important.

Le patient est d'origine Marocaine, divorcé depuis début 2016 et à un petit garçon de 4 ans qu'il ne voit plus (son ex épouse est retournée vivre auprès de sa famille dans le nord de la France). Il est actuellement en couple, sa compagne vit au Maroc en attendant leur union. Il vit dans un logement seul, mais voit régulièrement ses parents qui habitent dans le même quartier. Sa mère l'étaye beaucoup dans les actes de la vie quotidienne (entretien de son logement, stimulation pour l'hygiène, repas à domicile). Le patient a obtenu un BEP carrosserie vers l'âge de 18 ans mais n'était pas en mesure d'assurer une activité professionnelle. Il est actuellement sans emploi. Il est pris en charge au centre psychothérapeutique de jour depuis maintenant 10 ans où il participe aux différentes activités thérapeutiques de manière assidue. Au niveau clinique le patient est apragmatique, très clinophile et a peu d'interactions sociales en dehors de son cercle familial.

Concernant la sexualité, le patient est donc en couple, mais voit peu sa compagne restée au Maroc. Il aurait démarré sa vie sexuelle à l'âge de 18 ans et a eu 8 partenaires différentes dans sa vie. La durée maximale d'une relation sentimentale a été de 2 ans. Il n'a jamais été victime de violences sexuelles. Il se plaint essentiellement d'une baisse du désir sans trouble de l'érection et de l'éjaculation qu'il impute aux symptômes de sa maladie. On note une absence d'activité masturbatoire. Les relations sexuelles sont considérées comme importantes dans une vie de couple pour le patient.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion V1, Mr T. présente un contact froid et hostile, avec un émoussement affectif franc. La présentation est adaptée. Le patient présente un ralentissement psychomoteur important, une pauvreté du discours et du contenu idéique, sans idée délirante exprimée. Quelques éléments de désorganisation de la pensée à type de barrages sont observés durant l'entretien. Le patient se plaint d'une anhédonie et d'une avolition invalidante. Il n'y a pas de troubles de l'humeur, ni de trouble anxieux. L'insight est faible sur la conscience des symptômes mais comprend l'intérêt de prendre un traitement.

L'évaluation clinique montre une symptomatologie négative au premier plan avec une absence de symptômes dépressifs (Score de la SANS à 89, score négatif de la PANSS à 36 score global à 84, Calgary à 3) touchant les différentes sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle ASEX montre une légère dysfonction sexuelle avec un score total de 17/30, L'échelle temporelle de plaisir (TEPS) montre un déficit du plaisir anticipatoire et consommatoire (score TEPS- ant : 38/60, score TEPS-cons : 29/48)

La CAINS montre également un déficit de motivation et de plaisir (score MEP total de 22/36) et une diminution des Expression avec un score EXP total à 16/16.

L'EGF est cotée à 39/100 montrant ainsi un handicap important dans le fonctionnement social et professionnel.

Le bilan neuropsychologique révèle un profil dysexécutif qui retentit sur la mémoire épisodique verbale.

Le protocole de tDCS a été réalisé du 01 février au 05 Février 2016 (V2-V6) en ambulatoire en cure de 10 séances sur 5 jours à raison de 2 séances par jour, espacées de minimum 3h. Quelques effets indésirables ont été observés durant la première séance à type de picotements, démangeaisons et céphalées d'intensité 3 à 5/10 rapidement résolutive et sensibles au paracétamol.

A la visite V6 après la 10^{ème} séance, Mr T. est vu en entretien et est relativement satisfait de sa cure de tDCS. Aucune amélioration n'a été constatée par le patient. Hormis les effets indésirables cités plus haut, le traitement a été plutôt bien toléré. Le contact semble de meilleure qualité, le patient présente toujours un émoussement affectif avec un ralentissement psychomoteur, et le discours reste extrêmement pauvre.

L'évaluation clinique montre une légère amélioration de la symptomatologie négative avec une diminution des scores de la SANS (diminution de la SANS de 89 à 74) et des scores de PANSS (score négatif de PANSS de 36 à 33, globale de 84 à 74). Les scores de l'ASEX et de la TEPS sont similaires à V1 et la CAINS montre des scores légèrement diminués (MEP total de 22 à 21 et EXP Total de 16 à 15). Les scores de l'échelle EGF sont par ailleurs identiques à V1.

Mr T. est donc revu à 1 mois (V7) : la présentation reste adaptée mais le contact reste froid sans hostilité, avec un ralentissement psychomoteur important. Aucune amélioration dans le discours ne semble être observée.

L'évaluation clinique ne montre pas d'amélioration des symptômes négatifs avec même une augmentation des Scores de la SANS et de la PANSS par rapport à V6 (score de SANS de

74(V6) à 82 (V7), score négatif de la PANSS de 33 (V6) à 30 (V7) et score global de 74 (V6) à 78 (V7)).

L'évaluation de la sexualité montre une stabilité des troubles sexuels avec score similaire pour l'ASEX (Score de 17 (V6) vs 16 (V7)). L'échelle Temporelle du Plaisir TEPS révèle une stagnation des scores du plaisir anticipatoire et consommatoire (scores TEPS-Ant à 37, et du TEPS –Cons à 29)

L'échelle de la CAINS ne présente aucune amélioration des scores concernant la motivation le plaisir, et les expressions. (Augmentation du score MEP Total de 21 à 25, et diminution du score EXP Total de 15 à 14)

L'EGF s'est stabilisée à 39/100 décrivant donc un handicap fonctionnel social et professionnel important.

Le bilan neuropsychologique montre une nette amélioration dans la vitesse de traitement de l'information. Aucune autre amélioration n'a été constatée.

Mr T. est revu à 3 mois (V8). Le patient est toujours très ralenti avec un émoussement affectif franc. Nous apprenons qu'il est revenu d'un voyage d'un mois au Maroc où il a célébré ses noces. Aucune émotion n'est perçue lors de cette annonce. Le patient n'exprime aucun effet bénéfique de la cure de tDCS et y semble indifférent.

Durant l'évaluation clinique, nous observons que les résultats sont sensiblement similaires à ceux de V7. Seuls les scores de l'ASEX ont été augmentés de 24% par rapport à V1 probablement en rapport avec la récente consommation de son mariage.

Le bilan neuropsychologique révèle une amélioration de la mémoire de travail sous contrainte exécutive. Au niveau de la mémoire épisodique, on note une amélioration des processus d'encodage.

Synthèse des résultats de Mr T.

SANS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Avolition apathie (/20)	13	9	-20%	9	-20%	9	-20%
Anhédonie, retrait social (/25)	13	13	0%	18	20%	17	16%
Score Total (/125)	89	74	-12%	82	-5%	79	-8%

PANSS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Positif (7-49)	8	8		10		11	
Score Négatif (7-49)	36	33	-7%	33	-7%	29	-16%
Score Psychopathologique (16-112)	40	34		36		34	
Score Total (20-210)	84	74	-5%	79	-2,5%	74	-5%

ASEX	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (5-30)	17	17	0%	16	-4%	11	-24%

TEPS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score TEPS- ANT (/60)	38	37	-1,5%	37	-1,5%	34	-6%
Score TEPS- CONS (/48)	29	29	0%	29	0%	22	-14%

CAINS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score MEP	22	21	-2,5%	25	8%	25	8%
Score EXP	16	15	-6%	14	-12%	14	-12%

LARS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (36/- 36)	-3 Apathie sévère	-6 Apathie sévère	-4%	10 Apathie sévère	+18%	-10 Apathie modérée	-9%

CALGARY	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (/27)	3	0	11%	0	11%	0	11%

EGF	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Total (/100)	39	39	39	39

CGI	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Gravité	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)
Score Amélioration		4 (Pas d'amélioration)	4 (Pas d'amélioration)	4 (Pas d'amélioration)
Index thérapeutique		13	13	13

D. PATIENT N°3 : Mr N.

Mr N est un patient âgé de 32 ans, qui présente une schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 18 ans. Il a été hospitalisé à plusieurs reprises entre 2003 et 2014 suite à des décompensations délirantes et dissociatives sur consommation active de cannabis et ruptures thérapeutiques. Depuis sa dernière hospitalisation en 2014 le patient est stable sous antipsychotique (Risperidone 8mg/j). Il présente depuis une symptomatologie négative résistante aux traitements avec un retentissement fonctionnel et sexuel important.

Mr N est d'origine Martiniquaise, célibataire sans enfant, a arrêté l'école en 3^{ème}. Il est actuellement sans emploi. Auparavant Mr N. a pu bénéficier d'une prise en charge en ESAT qui a été rapidement mise en échec. Il vit seul dans un studio à Nice, il a peu de contact avec ses parents qui sont divorcés, son père étant retourné vivre en Martinique, sa mère habite également Nice, mais est peu présente pour son fils. Seules ses 2 sœurs aînées l'étaient un peu, et le stimulent pour l'hygiène et les actes de la vie quotidienne. Il sous curatelle. En dehors de sa famille, Mr N fréquente quelques « amis » avec lesquels il passe la plupart de son temps à fumer du cannabis. Depuis 2014, le patient bénéficie d'une prise en charge en hôpital de jour en vue d'une réhabilitation psycho-sociale qu'il investit partiellement.

Concernant la sexualité, le patient est célibataire, sans enfant. Sa première relation sexuelle remonte à l'âge de 15 ans et a eu 5 partenaires différentes au cours de sa vie. Il se plaint principalement de troubles de l'érection et de l'éjaculation sans trouble du désir qu'il impute directement aux symptômes de sa maladie. Une activité masturbatoire est présente presque tous les jours. Le fait d'avoir des relations sexuelles est considéré comme assez important dans un couple pour le patient. Il n'a jamais été victime de violences sexuelles.

Mr N remplit les critères d'inclusion et de non -inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion V1, Le patient a un contact fuyant avec une présentation légèrement incurie. Il présente un émoussement des affects, un ralentissement psychomoteur, une pauvreté du discours avec des réponses laconiques. On note la présence d'idées délirantes de persécution de mécanisme intuitif, interprétatif et hallucinatoire mais qui ne semble pas altérer l'entretien. Une anergie physique est observée et le patient se plaint d'une anhédonie et d'une avolition. Il présente également des troubles du sommeil a type de réveils nocturnes et précoces. Il existe une composante anxieuse importante avec quelques idées noires présentes au moins une fois par semaine. L'insight est plutôt bon sur la conscience des symptômes et sur l'intérêt de prendre un traitement.

L'évaluation clinique montre une symptomatologie négative au premier plan avec une absence de symptômes dépressifs (Score de la SANS à 70, score négatif de la PANSS à 28 score global à 97, Calgary à 4) touchant les différentes sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle ASEX montre une dysfonction sexuelle avec un score total de 16/30 (dont 3 items > 4), L'échelle temporelle de plaisir (TEPS) montre un déficit modéré du plaisir anticipatoire et consommatoire (score TEPS- ant : 50/60, score TEPS-cons : 38/48)

La CAINS montre également un déficit de motivation et de plaisir (score MEP total de 24/36) et une diminution des Expression avec un score EXP total à 9/16.

L'échelle de la LARS montre une apathie modérée avec un score de -10/-36

L'EGF est cotée à 40/100 montrant ainsi un handicap important dans le fonctionnement social professionnel et scolaire.

Le bilan neuropsychologique montre plusieurs perturbations : un ralentissement cognitif, des difficultés attentionnelles, et un défaut de mise en place de stratégies en mémoire.

Le protocole de tDCS a été réalisé du 22 au 26 Février 2016 (V2-V6) en ambulatoire en cure de 10 séances sur 5 jours à raison de 2 séances par jour, espacées de minimum 3h. Quelques effets indésirables ont été observés durant la première séance à type de picotements, démangeaisons et de douleurs a l'emplacement des électrodes d'intensité 7 à 8/10 rapidement résolutive.

A la visite V6 après la 10^{ème} séance, Mr N. est vu en entretien et très satisfait de sa cure de tDCS. Hormis les effets indésirables cités plus haut, le traitement a été bien toléré. Le patient semble plus ouvert et souriant. Le discours est beaucoup plus riche et élaboré. Le patient évoque d'ailleurs une meilleure estime de lui et un sentiment de bien-être. L'évaluation clinique montre une amélioration de la symptomatologie négative avec une diminution des scores de la SANS (diminution de la SANS de 70 à 57) et des scores de PANSS (diminution score négatif de PANSS de 28 à 26 diminution globale de 97 à 83).

Les scores de l'ASEX sont en progression avec une amélioration de la symptomatologie (Désir et Excitation plus forts - diminution des scores de 16 à 12/ 30) et légère augmentation des scores de la TEPS (Score ANT : à 52 (V6) vs 50 ; Score Cons : à 40 vs 38)

la CAINS présente également une amélioration des scores concernant la motivation et le plaisir mais aussi des expressions (score MEP : 21 vs 24 ; Score EXP : 7 vs 9). La LARS est nettement améliorée avec un score de -23/-36 traduisant une absence d'apathie. Le score de l'échelle EGF est passé de 40 à 51/100 et décrit une amélioration des symptômes dans le fonctionnement social et professionnel

Mr N. est donc revu à 1 mois (V7) : Mr N. a un faciès triste, un contact fuyant et une présentation négligée. Le discours est très pauvre et ralenti, les réponses laconiques. Le patient explique avoir ressenti des effets très bénéfiques pendant 2 semaines après le début de la cure de tDCS avec augmentation de son humeur, de sa motivation et de l'énergie, et regrette que les effets se soient dissipés aussi rapidement. Durant ces 2 semaines, Mr N. a pu effectuer des projets professionnels en s'inscrivant à pôle emploi, distribuant des CV a des employeurs potentiels. Il aurait également passé des moments agréables avec ses amis, pu jouer au football avec eux et prenait plaisir à passer du temps avec ses sœurs et ses neveux. Depuis 10 jours, le patient manque à nouveau de motivation de plaisir et est asthénique, avec une humeur triste et a nouveau des idées noires qui l'envahissent. Cependant il continue d'effectuer des démarches, mais il a de nouveau une mauvaise estime de lui-même.

L'évaluation clinique à 1 mois montre une amélioration des symptômes négatifs avec une diminution des Scores de la SANS et de la PANSS par rapport à V1 et maintien des résultats avec V6 (Score SANS à 61 (V7) vs 70 (V1), Score PANSS identiques à V6).

L'évaluation de la sexualité : l'ASEX montre une légère progression des symptômes par rapport à V6 (score ASEX à 14 (V7) vs 12 (V6)). L'échelle Temporelle du Plaisir TEPS est sensiblement identique à V1 et V6

L'échelle de la CAINS révèle peu d'évolution dans les symptômes du plaisir et de la motivation avec une progression des scores par rapport à V6 (augmentation du score MEP Total de 21 à 24, et du score EXP Total de 7 à 8). La LARS montre une légère amélioration de l'apathie par rapport à V1 mais les scores ont diminués par rapport à V6.

L'EGF à 1 mois est cotée à 41/100, reflet du handicap fonctionnel important de Mr N.

Le bilan neuropsychologique apparaît globalement identique a celui réalisé à V1.

Mr N. est revu à 3 mois (V8). Le patient est de bon contact, souriant mais sa présentation reste encore très négligée. Il semble euthymique bien qu'il présente encore des idées noires lorsqu'il est seul chez lui à son domicile avec une baisse d'estime de lui même. Cependant, son état clinique semble s'être amélioré tant au niveau de l'anhédonie (amélioration des scores d'anhédonie de la SANS de 28% par rapport à V1), le désir sexuel (score à 11 qui reflète l'absence de dysfonction sexuelle à V8), l'expression émotionnelle et l'apathie (score de -23/-36 sur l'échelle de la LARS qui traduit une absence d'apathie). Les troubles de la motivation sont stables par rapport à V1 mais semblent toujours impacter sur le retentissement fonctionnel du patient. Bien que notre patient ait eu des résultats décevant à 1 mois (V7), l'évaluation clinique à 3 mois (V8) semble nous conforter sur la pérennisation des effets de la tDCS dans le temps.

Le bilan neuropsychologique apparaît sensiblement identique aux autres temps d'évaluation.

Synthèse des résultats de Mr N.

SANS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VR. V1/V6	V7 (M1)	VR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Avolition apathie (/20)	14	12	-10%	11	-15%	11	-15%
Anhédonie, retrait social (/25)	19	15	-16%	15	-16%	12	-28%
Score Total (/125)	70	57	-10%	61	-7%	55	-12%

PANSS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Positif (7-49)	22	18		20		16	
Score Négatif (7-49)	28	26	-4,7%	26	-4,7%	22	-14%
Score Psychopathologique (16-112)	47	39		37		29	
Score Total (20-210)	97	83	-7%	83	-7%	67	-15%

ASEX	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (5-30)	16	12	-16%	14	-8%	11	-20%

TEPS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score TEPS-ANT (/60)	50	52	3%	51	1,5%	51	1,5%
Score TEPS-CONS (/48)	38	40	4%	38	0%	41	6%

CAINS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score MEP	24	21	-8%	23	-3%	21	-8%
Score EXP	9	7	-12%	8	-6%	7	-12%

LARS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (-36/36)	-10 Apathie modéré	-23 Non apathique	-16%	-21 Tendance à l'apathie	-15%	-23 Non apathique	-16%

CALGARY	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (/27)	5	2	11%	5	0%	3	7%

EGF	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Total	40	51	41	55

CGI	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Gravité	5 (Gravement malade)	4 (modérément malade)	5 (Gravement malade)	4 (modérément malade)
Score Amélioration		3 (légère amélioration)	4 (Pas d'amélioration)	3 (légère amélioration)
Index thérapeutique		9	13	9

E. PATIENT N°4 : Monsieur J.

Mr J. est un homme de 49 ans qui présente une schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 18 ans. Il a été hospitalisé à de nombreuses reprises sous contrainte jusqu'en 2010. Depuis le patient est stable sous antipsychotique retard (Haldol Decanoas 6 ampoules/28jours) et bénéficie d'une prise en charge en Hôpital de jour. A ce jour Mr J. présente une symptomatologie négative au premier plan, avec un retentissement fonctionnel et sexuel important.

Le patient est d'origine algérienne, célibataire et sans enfant. Il est sous curatelle renforcée et vit dans un logement seul, mais voit régulièrement sa mère et ses frères qui habitent dans le même quartier. Le patient assure la plupart des tâches de la vie quotidienne avec l'aide de ses proches. Il est actuellement sans emploi, mais a déjà travaillé en ESAT, rapidement mis en échec devant le manque de motivation de Mr J. Il est pris en charge au centre psychothérapeutique de jour depuis 15 ans qu'il n'investit que partiellement. Au niveau clinique le patient présente une anhédonie, un apragmatisme et une aboulie, est très clinophile et a peu d'interactions sociales en dehors de son cercle familial.

Au niveau de la sexualité, le patient est donc célibataire, aurait démarré sa vie sexuelle à l'âge de 19 ans et a eu 3 partenaires différentes dans sa vie. Il n'a jamais eu de relation sentimentale durable. Il n'a jamais été victime de violences sexuelles. Il se plaint essentiellement d'une baisse du désir sans trouble de l'érection ni de l'éjaculation qu'il impute aux symptômes de sa maladie. On note une absence d'activité masturbatoire. Les relations sexuelles sont considérées comme très importantes dans une vie de couple pour le patient.

Il remplit les critères d'inclusion et de non inclusion, accepte de participer à l'étude et signe le consentement.

A la visite d'inclusion V1, Le patient a un bon contact avec une présentation très incurique. Il présente une discordance idéo-affective, un discours pauvre avec des réponses laconiques. On note la présence d'idées délirantes de persécution de mécanisme hallucinatoire auxquelles il adhère totalement. Le patient se plaint essentiellement d'une anhédonie et d'une avolition. Il ne présente pas de troubles du sommeil et l'humeur est neutre. L'insight est faible sur la conscience des symptômes et Mr J. ne comprend pas l'intérêt de prendre un traitement au long cours.

L'évaluation clinique montre une symptomatologie négative au premier plan avec une absence de symptômes dépressifs (Score de la SANS à 71, score négatif de la PANSS à 22 score global à 83, Calgary à 0) touchant les différentes sous-dimensions cliniques négatives : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et retrait social.

L'échelle ASEX montre une dysfonction sexuelle avec un score total de 22/30 (dont 3 items > 4), L'échelle temporelle de plaisir (TEPS) montre un déficit important du plaisir anticipatoire et consommatoire (score TEPS- ant : 35/60, score TEPS-cons : 17/48)

La CAINS montre également un déficit de motivation et de plaisir (score MEP total de 27/36) et une diminution des Expression avec un score EXP total à 6/16.

L'échelle de la LARS montre une apathie modérée avec un score de -14/-36

L'EGF est cotée à 50/100 montrant ainsi un handicap important dans le fonctionnement social et professionnel.

Le bilan neuropsychologique montre un ralentissement cognitif et des troubles mnésiques en codage et stockage.

Le protocole de tDCS a été réalisé du 20 au 24 Mars 2016 (V2-V6) en ambulatoire en cure de 10 séances sur 5 jours à raison de 2 séances par jour, espacées de minimum 3h. Aucun effet indésirable n'a été constaté durant les séances de stimulation.

A la visite V6 après la 10^{ème} séance, Mr N. est vu en entretien et le traitement semble avoir été bien toléré. L'évaluation clinique ne montre pas d'amélioration significative de la symptomatologie négative au niveau des scores de la SANS (71) de la PANSS (83) de la CAINS (27) et de la LARS (-14)

Les scores de l'ASEX sont, en revanche, en progression avec une amélioration de la symptomatologie (Désir et Excitation plus forts - diminution des scores de 22 à 11/ 30) et augmentation des scores de la TEPS (Score ANT : 52; Score Cons : 40)

Mr N. est donc revu à 1 mois (V7) et à 3 mois (V8) : Les évaluations cliniques ne montrent aucune amélioration des symptômes négatifs sur les scores de la SANS, PANSS, CAINS et LARS. L'EGF est restée inchangée à 50/100.

Seule l'évaluation de la sexualité a montré une amélioration significative: l'ASEX montre une diminution des symptômes par rapport a V1, reflet d'une absence de dysfonction sexuelle à 1 mois et 3 mois (score ASEX à 5). L'échelle Temporelle du Plaisir TEPS est sensiblement identique à V6

Les bilans neuropsychologiques à V7 et V8 sont globalement identiques et révèlent une amélioration dans la vitesse de traitement et sur la mémoire.

Synthèse des résultats de Mr J.

SANS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VR. V1/V6	V7 (M1)	VR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Avolition apathie (/20)	13	13	0%	14	5%	13	0%
Anhédonie, retrait social (/25)	21	19	-8%	17	-16%	14	-28%
Score Total (/125)	71	71	0%	71	0%	68	-2%

PANSS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VR. V1/V6	V7 (M1)	VR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Positif (7-49)	19	19		23		13	
Score Négatif (7- 49)	22	23	2%	25	7%	19	-7%
Score Psychopathologique (16-112)	42	41		42		30	
Score Total (20- 210)	83	83	0%	90	3%	62	-11%

ASEX	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (5-30)	22	11	-31%	5	-68%	5	-68%

TEPS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score TEPS- ANT (/60)	35	52	28%	48	21%	51	26%
Score TEPS- CONS (/48)	17	40	47%	36	39%	41	50%

CAINS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score MEP	27	27	0%	26	-3%	23	-11%
Score EXP	6	7	6%	7	6%	6	0%

LARS	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (- 36/36)	-14 Apathie modéré	-14 Apathie modérée	0%	6 Apathie sévère	-27%	-11 Apathie modérée	4%

CALGARY	V1 (J-3)	V6 (J5)	VAR. V1/V6	V7 (M1)	VAR. V1/V7	V8 (M3)	VAR. V1/V8
Score Total (/27)	1	0	7%	0	7%	0	7%

EGF	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Total	50	50	50	50

CGI	V1 (J-3)	V6 (J5)	V7 (M1)	V8 (M3)
Score Gravité	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)	5 (Gravement malade)
Score Amélioration		4 (Pas de changement)	4 (Pas de changement)	4 (Pas de changement)
Index thérapeutique		13	13	13

Synthèse Globale des résultats

(Résultats obtenus à 1(V7) et 3 mois (V8), exprimés en pourcentage d'amélioration)

	SANS (V7) (V8)	PANSS (V7) (V8)	CAINS (V7) (V8)	LARS (V7) (V8)	TEPS- ANT (V7) (V8)	TEPS- CONS (V7) (V8)	ASEX (V7) (V8)
Patient n°1	15% 18%	11% 7%	8% 0%	16% 11%	3% 5%	6% 12%	12% 12%
Patient n°2	5% 8%	2,5% 5%	-8% -8%	-18% 9%	1,5% 6%	0% 14%	4% 24%
Patient n°3	7% 12%	7% 15%	3% 8%	15% 16%	1,5% 1,5%	0% 6%	8% 20%
Patient n°4	0% 2%	3% 11%	3% 11%	-27% 4%	21% 26%	39% 50%	68% 68%

IV. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Lors de l'écriture de cette thèse, nous n'étions pas en mesure d'obtenir une levée d'aveugle tant que les inclusions du PHRC n'étaient pas terminées et validées. Il est important de rappeler que la notion d'aveugle est essentielle afin de ne pas influencer les résultats au risque de créer des biais. Nous allons donc ouvrir cette discussion en faisant l'hypothèse que la tDCS améliorerait les symptômes négatifs et les troubles sexuels, en s'appuyant sur les données des résultats obtenus chez nos quatre patients.

A. Discussion autour du Patient n°1 : Mr M.

Nous avons pu observer une **efficacité modérée** de la tDCS sur les **dysfonctions sexuelles** (amélioration de 12% du score de l'ASEX) et sur les **symptômes négatifs** de la schizophrénie chez ce patient, à J5 (V6) et 1 mois (V7) (amélioration de 15% du score négatif

de la PANSS et de 11% du score total de la SANS à 1mois), se maintenant à 3 mois (V8) de la cure de tDCS.

L'effet de la tDCS sur le plaisir anticipatoire et consommatoire n'a que très peu concluant avec seulement une légère amélioration (amélioration du plaisir anticipatoire de 3% à 1 mois et 5% à 3 mois, et du plaisir consommatoire de 6% à 1 mois et de 12% à 3 mois). Nous y reviendrons plus loin.

D'autre part, nous avons constaté une dissociation entre les sous-dimensions de la CAINS avec une légère amélioration sur l'abolition (score MEP augmenté de 8% à 1 mois) tandis que l'effet de la tDCS sur l'expression émotionnelle a été probant (augmentation du score EXP de 31% à 1 mois et 3 mois)

Concernant les dysfonctions sexuelles, une amélioration modérée de 12% de l'ASEX à 1 et 3 mois a été constatée, bien que le patient n°1 n'ait jamais eu de relations sexuelles, l'impact sur le désir et l'excitation sexuelle a été plutôt positif.

Ces résultats sont en faveur du potentiel thérapeutique de la tDCS sur les symptômes négatifs et apportent une information sur la durée d'action du traitement (persistance des effets à 3 mois chez ce patient).

Cette amélioration de la symptomatologie négative s'est accompagnée d'un impact positif modéré sur l'autonomie, le fonctionnement social et la qualité de vie, ressenti par le patient et observé par sa famille.

On peut s'interroger sur les éléments extrinsèques qui auraient pu influencer les réponses positives de la tDCS sur les symptômes sexuelles et les symptômes négatifs :

- Mr M. a un bon niveau cognitif (a suivi des études supérieures). Or il existe un lien entre l'intensité des symptômes négatifs et troubles neurocognitifs. On peut alors se poser la question des ressources cognitives mobilisables pour l'amélioration des symptômes négatifs
- Le patient est traité par antipsychotique atypique retard (paliperidone) qui agit par antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A. On peut s'interroger alors leur potentiel synergique ou antagoniste avec la tDCS.

- Mr M. est particulièrement étayé au quotidien par sa mère au domicile qui lui laisse cependant beaucoup d'indépendance. Le patient a quelques amis proches qui le stimulent souvent dans les interactions sociales et les loisirs lui permettant de faire des rencontres et s'intéresser d'avantages à avoir des relations intimes. On peut se demander alors si ce facteur environnemental a pu jouer sur l'amélioration des symptômes sexuels et négatifs de ce patient.
- A l'heure actuelle, nous ne pouvons obtenir les levés d'aveugle de l'étude tant que les inclusions ne sont pas terminées. C'est pour cette raison que nous ne devons pas exclure un effet placebo dans l'amélioration clinique du patient.

B. Discussion autour du Patient n°2 : Mr T.

Nous avons observé une **très faible d'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs et sexuels** de Mr T. Le patient présentait un déficit important du plaisir anticipatoire et consommatoire, seul le score TEPS-ANT a été amélioré de 1,5% à 1 mois mais ne s'est pas maintenu à 3 mois. Cependant Les scores de l'ASEX ont montré une amélioration de 4% à 1 mois et de 16% à 3 mois. Cet écart peut s'expliquer par le fait que Mr T. ait consommé son mariage entre les 2 évaluations.

Les résultats de la SANS et de la PANSS n'ont été que très peu concluant (légère amélioration de 5 % à 1 mois et de 8% à 3 mois pour la SANS avec amélioration de 20% pour les items d'avolition/apathie ; et de 2,5% à 1 mois et de 5% à 3 mois pour la PANSS). Cette légère amélioration biaisée peut s'expliquer par le fait que Mr T. ait été stimulé intellectuellement durant les évaluations cliniques et neuropsychologiques. De plus une relation de confiance médecin-patient s'est installée progressivement et Mr T s'est montré plus ouvert et moins timide au fur et à mesure des évaluations.

Cependant, aucun impact positif sur la qualité de vie, et l'autonomie n'a pu être constaté aussi bien par le patient, que par l'entourage familial et les soignants de l'hôpital de jour.

Il nous paraît essentiel de s'interroger sur les différents facteurs intrinsèques et extrinsèques qui peuvent influencer les effets de la tDCS.

En effet un facteur limitant peut être discuté : Mr T. présente une **pathologie chronique évoluant depuis presque 15 ans**. La longue évolution de la maladie et ses conséquences doivent être prises en compte, comme par exemple, l'atrophie cortico-sous-corticale notamment au niveau des lobes frontaux qui commence dès le début de la maladie et à tendance à s'aggraver avec l'âge et l'évolution de la pathologie. On peut alors se demander si l'effet de la tDCS sur les symptômes négatifs, présente une moindre efficacité chez des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie. Cependant, l'absence d'IRM chez ce patient ne permet pas d'argumenter davantage l'hypothèse.

On pourrait également se demander si l'étiopathogénie des symptômes négatifs joue un rôle dans l'efficacité de la tDCS. En effet se pose la question de symptômes négatifs primaires ou secondaires. L'anamnèse révèle que le patient présente plutôt des symptômes primaires, de plus Mr T. est traité par Clozapine, antipsychotique atypique indiqué dans la schizophrénie résistante aux traitements. On peut donc penser que le traitement n'explique pas la symptomatologie et que la tDCS pourrait être plus efficace sur les symptômes secondaires que primaires, mais on ne connaît pas encore l'impact des traitements et leurs interactions sur l'effet de la tDCS dans le traitement des symptômes négatifs. A noter que le traitement par clozapine ne semble pas interférer dans ses troubles sexuels.

C. Discussion autour du Patient n°3 : Mr N.

Les résultats de ce patient ont été **très encourageants, notamment sur la fonction sexuelle, l'anhédonie et la motivation.**

Les scores de l'ASEX ont été améliorés de 16% juste après la cure de tDCS (V6) par rapport à V1, et de 20% à 3 mois (V8).

On constate également une amélioration sur l'échelle de la TEPS à V6 (avec augmentation de 3% de la TEPS-ANT, et de 4% de la TEPS-CONS) mais des scores similaires à 1 mois et 3 mois par rapport à V1.

Les scores d'anhédonie et d'apathie/avolition de la SANS montrent une efficacité modérée à 1 et 3 mois (améliorations respectives de 16% et 15%)

On observe également une amélioration de la CAINS avec une légère augmentation des scores du plaisir et motivation et des expressions émotionnelles à V6 et V8 (amélioration de la MEP de 8%, et l'EXP de 12%).

Plusieurs éléments peuvent être discutés concernant ce patient : Au premier abord, nous avons constaté que, malgré les bons résultats, les effets positifs de la tDCS semblent s'être dissipés rapidement lors de l'évaluation à 1 mois (V7). Nous nous sommes donc posés la question de la variabilité de la durée d'action en comparaison au patient n°1, et donc d'un éventuel traitement d'entretien. Cependant, lors de l'évaluation à 3 mois (V8), les effets bénéfiques de la tDCS ont été retrouvés sensiblement identiques à l'évaluation V6 qui a eu lieu à lors de la dernière séance de stimulation de tDCS. Cette constatation nous a amené à établir plusieurs hypothèses :

La question d'un diagnostic différentiel peut se poser. A l'entretien d'admission, l'échelle de dépression de Calgary est coté à 5 avec « humeur triste, désespoir et idées noires » et l'échelle de la SANS montre un score élevé sur les items « d'anhédonie/retrait social ». à V6 et V8, l'échelle de Calgary est à 0, et le score d'anhédonie de la SANS s'est améliorée de 16% et 28% à la fin du protocole. On peut donc penser que la participation thymique du patient a pu influencer sur la qualité de vie du patient. Ce qui confirme les données de la littérature sur la tDCS et la dépression en stimulant la région du CPFDL gauche comme dans notre étude. (Palm et al. 2016)

Rappelons que Mr N. est un grand consommateur de Cannabis, et on pourrait se demander si le mésusage des drogues puisse interférer dans les symptômes négatifs comme ici se manifester par une diminution de la motivation. Cependant Les données de la littérature montrent que les patients schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de substance auraient moins de symptômes négatifs que ceux n'ayant pas cette comorbidité. (Potvin et al. 2005, Simon et al 2015). On sait néanmoins que les comorbidités addictives jouent un rôle important dans les étiologies des dysfonctions sexuelles secondaires.

D. Discussion autour du Patient N°4 : Mr J.

Nous n'avons observé **aucun effet de la tDCS sur les symptômes négatifs** mais une **amélioration significative des symptômes sexuels** de Mr J. Les échelles cliniques étaient comparables avant et après la cure. Seules les échelles de sexualité ont été concluantes :

En effet le patient présentait un déficit sévère du plaisir anticipatoire et consommatoire, le score TEPS-ANT a été amélioré de 21% et TEPS- CONS de 40% à 1 mois et se sont maintenus à 3 mois. Les scores de l'ASEX ont grimpé de 68% à 1 mois et à 3 mois. Néanmoins, les scores de la CAINS concernant la motivation n'étaient pas corrélés avec ceux de la TEPS comme décrit dans les études.

Cette hétérogénéité des résultats ne peut s'expliquer par le fait que Mr J. présente peu d'altération dans la composante anhédonique des ses symptômes négatifs, bien que l'échelle de la TEPS avant la cure montrait un déficit important de plaisir consommatoire et anticipatoire. De plus, les résultats ont probablement été biaisés au niveau de la compréhension des questions :

En effet, les échelles d'évaluation de la sexualité (à l'inverse des échelles de symptômes négatifs) ont été conçues comme auto-questionnaires que les patients devaient remplir lorsqu'ils étaient seuls, sans étayage pour éviter d'induire des réponses suggérées. Durant les évaluations avant la cure (V1), Mr J. a rempli seul les auto-questionnaires, mais a nécessité une assistance pour les remplir à V6 V7 et V8. Nous avons donc constaté durant la quotation, que Mr J éprouvait des difficultés dans la lecture des énoncées (portait des lunettes qui n'étaient pas a sa vue) ainsi que dans la compréhension des phrases et nous étions contraints de l'aider a reformuler les termes employés avec lui. Nous nous sommes donc demandés après recueil et lecture des résultats hétérogènes et levée d'aveugle, si Mr J n'avait tout simplement aucune dysfonction sexuelle.

Tout comme le patient n°2 Mr T, ayant reçu la stimulation placebo, Mr J. présente une pathologie chronique évoluant depuis 30 ans. Comme cité ci dessus, la **longue évolution de la maladie et ses conséquences sur la plasticité neuronale** représente un facteur limitant sur l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs.

Là encore nous pouvons discuter de l'**étiopathogénie des symptômes négatifs** chez ce patient. En effet comme décrit dans l'observation clinique, Mr J. présenterait plutôt des symptômes primaires, bien que sa maladie ait débutée sur un versant productif, le patient aurait débuté à la fin de l'adolescence une schizophrénie plutôt déficitaire. Cependant, Mr J est traité par Haldol, antipsychotique de première génération, depuis plus de 10 ans qu'il semble bien tolérer, or nous savons que les symptômes négatifs sont la conséquence d'une hypoactivité dopaminergique au niveau de la voie méso-corticale, et les Antipsychotiques de

première génération aggraverait cet hypofonctionnement en l'absence d'effet antagoniste 5HT2. Néanmoins, le patient semble stable depuis de nombreuses années, et n'aurait pas présenté une aggravation de ses symptômes déficitaires sous Haldol. Il est également important de souligner que Mr J. ne présenterait pas d'effets secondaires sexuels avec ce traitement.

E. DISCUSSION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS

Il s'agissait d'un travail préliminaire nécessitant le recrutement de patients présentant une schizophrénie avec une dysfonction sexuelle et des symptômes négatifs résistants aux traitements usuels, et acceptant de participer à un protocole de tDCS.

Nous avons recruté 10 patients qui ont été reçus en visite de pré-inclusion, 5 patients ont refusé de participer à l'étude après délai de réflexion, 1 patient a bénéficié d'une modification de traitement, 1 patient n'a pas souhaité poursuivre l'étude. 4 patients ont donc complété l'étude sur une période de 3 mois. Nous avons évalué à la fois les symptômes sexuels et la dimension négative dans la schizophrénie.

1. Difficultés de recrutement

Au travers de ce travail, nous avons pu constater la difficulté de recrutement des patients pour ce type de protocole :

Tout d'abord, les patients que nous devons inclure présentent une symptomatologie déficitaire au premier plan, et ont du mal à être stimulés devant l'absence de motivation, rendant alors l'adhésion aux soins précaire.

Cette technique novatrice qu'est la tDCS, est également un frein à l'engagement des patients. Hormis le fait que cette technique puisse faire peur, elle alimente souvent les soupçons et les fantasmes chez des patients pouvant avoir des symptômes délirants résiduels, malgré les informations scientifiques et médicales sérieuses qui permettent généralement de rassurer les patients sur l'innocuité de la tDCS.

Face à une étude randomisée en double aveugle versus placebo, il n'est pas rare que les patients fassent marche arrière devant l'éventualité de recevoir une « fausse stimulation », leur donnant dès lors, de faux espoirs d'améliorer leurs symptômes invalidants.

Participer à une étude sur la sexualité peut également présenter une résistance dans le recrutement des patients. Etant un sujet généralement tabou et source de honte, certains patients ont refusé d'aborder cette question et de remplir les questionnaires devant le manque d'information autour des pathologies sexuelles.

Enfin, les familles jouent un rôle primordial dans l'adhésion aux soins, en ils rendent compte du retentissement de la maladie sur le quotidien de leur proche et sur leur propre quotidien et fondent leurs espoirs dans des options thérapeutiques comme la tDCS qui pourraient améliorer l'état de santé de leur proche. Il faut donc les solliciter dans l'accompagnement au quotidien de leur proche si l'on veut espérer pouvoir réaliser les soins. Rappelons cependant que la plupart de nos patients n'ont pas la chance d'être entourés et étayés par leur famille et sont souvent très isolés.

2. Effets de la tDCS sur la sexualité et les symptômes négatifs

Compte tenu du faible nombre de patient et de la grande variabilité de réponses, nous n'avons pas les moyens de réaliser une analyse statistique pertinente, nous avons donc choisi de présenter les résultats sous forme de cas cliniques pour illustrer les différents profils de réponse pour discuter les facteurs susceptibles d'expliquer l'hétérogénéité des résultats.

Concernant l'effet de la tDCS sur les symptômes négatifs et sexuels, 2 patients semblent avoir répondu de manière favorable. Les 2 autres patients peuvent être considérés comme « non-répondeurs ».

Nous avons observé une variabilité du délai d'action (quelques jours à plusieurs semaines) et de la durée d'action (maintien à 1 mois et à 3 mois)

Les 4 patients inclus dans notre étude souffrant d'une schizophrénie paranoïde avec symptômes négatifs prédominant, avaient lors de la passation de la TEPS, aussi bien un déficit de plaisir anticipatoire que de plaisir consommatoire (odds ratio du déficit de 1/1). Résultats qui contrastent avec les données de la littérature qui montraient un déficit de plaisir anticipatoire et un plaisir consommatoire préservé chez les patients schizophrènes (Gard et al.

2007 ; Favrod et al. 2009, Loas et al. 2009). Le peu de patients recrutés peuvent influencer sur les résultats fournis dans la littérature. Les patients ont tous réagis de manière différente lors de la cure de tDCS, cependant les résultats de la TEPS étaient presque tous corrélés avec les scores de la CAINS, qui va dans le sens que l'amélioration du plaisir anticipatoire peut améliorer les troubles de la volition (Edwards et al. 2015). Cependant les résultats de l'échelle de plaisir anticipatoire n'était pas corrélés avec les scores d'anhédonie de la SANS, comme le suggèrent les études dans la littérature (Gard et al. 2007).

D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître et appréhender les facteurs susceptibles de maintenir un effet clinique durable et, le cas échéant, définir un protocole d'entretien, comme c'est le cas dans la dépression ou pour d'autres traitements comme l'électroconvulsivothérapie

Nous pouvons donc discuter des différents facteurs susceptibles d'influencer les résultats obtenus :

3. Facteurs limitants

a. Outils d'évaluation

A ce jour il n'existe pas d'échelles spécifiques pour évaluer la sexualité chez des hommes et des femmes souffrant de schizophrénie. En utilisant l'ASEX qui est un outil simple d'utilisation validé en français (Briki et al. 2014), et qui a été utilisé dans diverses études sur la schizophrénie (Byerly et al., 2006), nous avons pu avoir une vision d'ensemble mais minimaliste des dysfonctions sexuelles dans la schizophrénie. Il serait intéressant d'utiliser d'autres échelles plus spécifiques en plus de l'ASEX comme par exemple l'international Index of Erectile Function (IIEF) dans les dysfonctions érectiles (Rosen et al. 1997)

L'échelle Temporelle de plaisir (TEPS) a été remplie par les patients en auto-questionnaire et a été utilisée afin d'apprécier les troubles du plaisir anticipatoire « wanting » et du plaisir consommatoire « liking ». Comme cité précédemment, dans notre étude, les patients ont autant un déficit du plaisir anticipatoire que consommatoire, ce qui est contradictoire avec ce que nous pouvons lire dans la littérature (Gard et al. 2007). Néanmoins, rappelons qu'aucun item de la TEPS ne fait référence au plaisir sexuel, et que l'item qui s'en rapproche le plus est

« j'aime quand on joue avec mes cheveux » Toutefois, il apparaît que le fait de se faire toucher les cheveux ne semble pas être considéré comme agréable pour les patients interrogés.

Les échelles de PANSS et SANS montrent dans plusieurs études, une grande variabilité dans les résultats obtenus, surtout pour la SANS, plus précise pour évaluer les symptômes négatifs, qui utilise 20 items versus 7 items dans la PANSS. Les symptômes négatifs ont été évalués par ces 2 échelles dans notre étude et nous n'avons pas constaté de différence évidente dans la cotation des scores.

b. Caractéristiques cliniques des patients

• Durée d'évolution de la maladie

D'après nos résultats, on pourrait se demander si l'effet de la tDCS sur les symptômes négatifs aurait tendance à être moins important chez des patients ayant une longue durée d'évolution de la maladie. En effet les troubles cognitifs secondaires à des atrophies cortico-sous-corticale sont responsables d'évolution sur un mode déficitaire de la maladie. Cependant, aucun patient de notre étude n'a eu d'imagerie cérébrale afin d'objectiver les remaniements cérébraux, et parmi les 3 patients ayant une durée d'évolution de plus de 15 ans, 2 n'ont pas répondu favorablement, le 3^{ème} a été répondeur mais avait d'autres comorbidités (addictive et thymique). Nous ne tirerons donc pas de conclusions de ces observations.

• Dimension Thymique

Bien que les patients aient été évalués sur leur dimension dépressive avec l'échelle de Calgary, nous ne pouvons pas exclure un potentiel impact des symptômes thymiques sur l'amélioration clinique des troubles sexuels et des symptômes négatifs. Les études sur la tDCS et la dépression (Meron et al. 2015) montrent que la tDCS est utilisée à visée antidépressive en stimulant la région du CPFDL gauche, région également stimulée dans notre étude. Le cas du Patient n°3 nous fait d'avantage réfléchir sur l'impact de la composante dépressive et la gravité des symptômes négatifs (seul patient à avoir une échelle positive à 5 sur la Calgary)

- **Interactions médicamenteuses et tDCS**

3 patients étaient traités par antipsychotiques « atypiques » et un seul avait un traitement par antipsychotique de première génération, et nous nous sommes posés la question sur une potentielle synergie ou au contraire un effet antagoniste des antipsychotiques sur l'efficacité de la tDCS. En effet nous savons que les neuroleptiques augmentent l'excitabilité corticale. Il est encore difficile de prévoir les mécanismes biologiques et les conséquences sur l'action de la tDCS.

Sur le plan pharmacologique, Il est possible que certains effets anti déficitaires attribués aux neuroleptiques atypiques soient liés à une augmentation de la sécrétion de la sérotonine dans le cortex pré frontal, par un mécanisme antagoniste 5-HT_{2A} , et de la sécrétion de la dopamine, dans le cortex préfrontal avec un rapport de blocage 5-HT₂/D₂ élevé (De Beaupaire 2005 ; Mocci et al. 2014) Ce qui pourrait expliquer une action favorable avec le risperidone et le paliperidone et une potentialisation avec la tDCS. Cependant la clozapine n'aurait pas les mêmes propriétés antagonistes 5- HT_{2A} que les autres neuroleptiques atypiques et supposerait donc une diminution voir une absence d'action synergique avec la tDCS.

- **Cannabis et tDCS**

Des études tDCS versus une stimulation placebo ciblant le cortex préfrontal ont montré une diminution du « *craving* » qui étaient cliniquement associée à une diminution des consommations de drogues (Guillaume et al. 2014) On ne connaît actuellement pas l'impact du cannabis sur la diminution ou non de l'efficacité de la tDCS.

c. Sujets contrôle et effet placebo

Il s'agissait d'une étude en double aveugle versus placebo. Rappelons cependant qu'au moment de l'écriture de cette thèse, le recrutement des patients est toujours en cours, et à ce jour nous n'avons pas connaissance des patients ayant reçu les stimulations placebo ou active. Nous ne pouvons donc pas exclure un effet placebo induit par la technique chez ces 4 patients.

d. Retentissement sur l'autonomie et la qualité de vie

Pour les mêmes raisons citées précédemment, il nous est difficile de nous prononcer sur le retentissement du fonctionnement et de la qualité de vie. Néanmoins, nous pouvons constater que l'autonomie sociale et la qualité de vie s'est transitoirement améliorée chez 2 patients.

F. PERSPECTIVES

Nous nous sommes donc penchés sur une intervention thérapeutique afin d'améliorer les symptômes sexuels et les symptômes négatifs de la schizophrénie. L'étude étant toujours en cours, nous ne pouvons pas établir de conclusions définitives. L'enjeu de cette étude, est de préciser l'effet de la tDCS sur les symptômes négatifs, de comprendre d'avantage les mécanismes neurobiologiques mis en jeu, et d'évaluer le maintien des effets à distance de la cure.

Bien que l'originalité de ce travail tienne dans l'exploration d'une composante peu étudiée dans la schizophrénie, nous avons pu observer dans notre étude que la tDCS pourrait être un outil thérapeutique intéressant en association aux traitements antipsychotiques dans l'amélioration globale de la qualité de vie des patients. Les données de la littérature nous confortent sur la bonne tolérance de cette technique avec l'absence d'effets indésirables, le caractère non invasif, la simplicité d'utilisation et son encombrement minime.

Devant son faible coût, mais n'ayant pas encore de reconnaissance de prise en charge par l'assurance maladie, on peut se demander si la tDCS pourrait avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition dans la prise en charge des troubles du désir, du plaisir et de la motivation dans la population psychiatrique en général, en association ou non aux traitements pharmacologiques utilisés en psychiatrie.

CONCLUSION

Face aux échecs des traitements pharmacologiques dans la prise en charge des symptômes négatifs et sexuels de la schizophrénie, il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. La tDCS est une technique de stimulation cérébrale en plein essor qui a déjà fait ses preuves dans la dépression et les hallucinations résistantes dans la schizophrénie. En s'appuyant sur les données de la littérature, nous avons pu étudier l'efficacité de la tDCS sur les symptômes sexuels et négatifs de la schizophrénie.

Nous avons randomisé 4 patients souffrant de schizophrénie ayant bénéficié d'une cure de tDCS au niveau du CPFDL sur 10 séances réparties sur 5 jours. Les patients ont été évalués avant, après la cure et suivis à 1 et 3 mois. Les résultats observés ne permettent pas de conclure à une efficacité dans la mesure où l'étude étant toujours en cours, la levée d'aveugle n'a pas pu encore s'effectuer. De plus les 4 patients inclus ont présenté des profils de réponses hétérogènes.

Cependant, nous pouvons faire l'hypothèse que la tDCS pourrait avoir un effet positif modéré sur les symptômes négatifs de la schizophrénie, ainsi que sur les composantes du plaisir et de la motivation dans la sexualité. Plusieurs facteurs peuvent rentrer en jeu dans l'interprétation des résultats comme la taille de l'échantillon, la population essentiellement masculine (impact hormonal ?), la durée d'évolution de la maladie, les traitements antipsychotiques, la composante thymique et la consommation de toxiques. Néanmoins, l'effet thérapeutique constaté chez les patients répondeurs semble s'être pérennisé durant les 3 premiers mois après la cure, et un suivi plus étalé dans le temps nous aurait probablement renseigné sur la nécessité d'envisager des séances d'entretien pour certains patients.

Ces observations bien qu'hypothétiques restent encourageantes et ouvrent une voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des symptômes négatifs dans la schizophrénie et des dysfonctions sexuelles dans d'autres populations en psychiatrie.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrams, R., et M. A. Taylor. « A Rating Scale for Emotional Blunting ». *The American Journal of Psychiatry* 135, n° 2 (février 1978): 226-29. doi:10.1176/ajp.135.2.226.
- Adida, M., J. -M. Azorin, R. Belzeaux, et E. Fakra. « Symptômes négatifs : clinique et psychométrie ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S15-6S17. doi:10.1016/S0013-7006(16)30004-5.
- Agarwal, Sri Mahavir, Anushree Bose, Venkataram Shivakumar, Janardhanan C. Narayanaswamy, Harleen Chhabra, Sunil V. Kalmady, Shivarama Varambally, Michael A. Nitsche, Ganesan Venkatasubramanian, et Bangalore N. Gangadhar. « Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients ». *Psychiatry Research* 235 (30 janvier 2016): 97-103. doi:10.1016/j.psychres.2015.11.042.
- Albert, D. J. « The effect of spreading depression on the consolidation of learning ». *Neuropsychologia* 4, n° 1 (février 1966): 49-64. doi:10.1016/0028-3932(66)90020-0.
- Albert, D. J. « The effects of polarizing currents on the consolidation of learning ». *Neuropsychologia* 4, n° 1 (février 1966): 65-77. doi:10.1016/0028-3932(66)90021-2.
- Alphs, L. D., A. Summerfelt, H. Lann, et R. J. Muller. « The Negative Symptom Assessment: A New Instrument to Assess Negative Symptoms of Schizophrenia ». *Psychopharmacology Bulletin* 25, n° 2 (1989): 159-63.
- Anastasiadis, Aristotelis G., Dmitry Droggin, Anne R. Davis, Laurent Salomon, et Ridwan Shabsigh. « Male and Female Sexual Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, Classifications, and Treatment A2 - Legato, Marianne J. » In *Principles of Gender-Specific Medicine*, édité par John P. Bilezikian, William Byne, Ann M. Coulston, Kevin C. Fleming, Scott M. Hammer, Robyn G. Karlstadt, Robert G. Lahita, et al., 573-85. San Diego: Academic Press, 2004. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124409057503212>.
- Andreasen, N. C. « The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations ». *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, n° 7 (novembre 1989): 49-58.
- Antal, Andrea, Nadine Brepohl, Csaba Poreisz, Klara Boros, Gabor Csifcsak, et Walter Paulus. « Transcranial Direct Current Stimulation over Somatosensory Cortex Decreases Experimentally Induced Acute Pain Perception ». *The Clinical Journal of Pain* 24, n° 1 (janvier 2008): 56-63. doi:10.1097/AJP.0b013e318157233b.
- Arango, Celso, George Garibaldi, et Stephen R. Marder. « Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials ». *Schizophrenia Research*, Special Section:

Negative Symptoms, 150, n° 2-3 (novembre 2013): 346-52. doi:10.1016/j.schres.2013.07.026.

Association, American Psychiatric. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. 5th Revised edition. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing, 2013.

Azorin, J. -M., M. Adida, R. Belzeaux, D. Pringuey, J. -A. Micoulaud Franchi, N. Simon, M. Cermolacce, A. Kaladjian, et E. Fakra. « Symptômes négatifs de la schizophrénie : approches psychothérapeutiques ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S57-6S60. doi:10.1016/S0013-7006(16)30012-4.

Azorin, J. -M., R. Belzeaux, et M. Adida. « Les symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées? » *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S1-6S2. doi:10.1016/S0013-7006(16)30001-X.

Barch, Deanna M., et Erin C. Dowd. « Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal–Striatal Interactions ». *Schizophrenia Bulletin* 36, n° 5 (9 janvier 2010): 919-34. doi:10.1093/schbul/sbq068.

Behere, Rishikesh V. « Dorsolateral prefrontal lobe volume and neurological soft signs as predictors of clinical social and functional outcome in schizophrenia: A longitudinal study ». *Indian Journal of Psychiatry* 55, n° 2 (2013): 111-16. doi:10.4103/0019-5545.111445.

Ben Mahmoud, S., L. Zouari, M. Dammak, J. Ben Thabet, N. Zouari, et M. Maâlej. « Évaluation de la sexualité d'une série de 61 sujets atteints de psychose chronique ». *Sexologies* 22, n° 2 (avril 2013): 90-96. doi:10.1016/j.sexol.2012.08.001.

Benoit, Audrey, Michael Bodnar, Ashok K. Malla, Ridha Joobar, et Martin Lepage. « The Structural Neural Substrates of Persistent Negative Symptoms in First-Episode of Non-Affective Psychosis: A Voxel-Based Morphometry Study ». *Frontiers in Psychiatry* 3 (8 mai 2012). doi:10.3389/fpsy.2012.00042.

Bergé, D., S. Carmona, M. Rovira, A. Bulbena, P. Salgado, et O. Vilarroya. « Gray Matter Volume Deficits and Correlation with Insight and Negative Symptoms in First-Psychotic-Episode Subjects ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123, n° 6 (juin 2011): 431-39. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01635.x.

Berridge, Kent C, et Morten L Kringelbach. « Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure ». *Current Opinion in Neurobiology*, Social and emotional neuroscience, 23, n° 3 (juin 2013): 294-303. doi:10.1016/j.conb.2013.01.017.

Bindman, Lynn J., O. C. J. Lippold, et J. W. T. Redfearn. « The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects ». *The Journal of Physiology* 172, n° 3 (août 1964): 369-82.

- Bio, Danielle Soares, et Wagner Farid Gattaz. « Vocational Rehabilitation Improves Cognition and Negative Symptoms in Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 126, n° 1-3 (mars 2011): 265-69. doi:10.1016/j.schres.2010.08.003.
- Blanchard, Jack J, et Alex S Cohen. « The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment ». *Schizophrenia Bulletin* 32, n° 2 (avril 2006): 238-45. doi:10.1093/schbul/sbj013.
- Blanchard, Jack J., Ann M. Kring, William P. Horan, et Raquel Gur. « Toward the Next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 37, n° 2 (3 janvier 2011): 291-99. doi:10.1093/schbul/sbq104.
- Bonierbale, M. « Sexual disturbances in 4557 depressed patients: a French survey ». *European Psychiatry* 17, Supplement 1 (mai 2002): 208. doi:10.1016/S0924-9338(02)80889-6.
- Boros, Klára, Csaba Poreisz, Alexander Münchau, Walter Paulus, et Michael A. Nitsche. « Premotor Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Affects Primary Motor Excitability in Humans ». *The European Journal of Neuroscience* 27, n° 5 (mars 2008): 1292-1300. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x.
- Bose, Anushree, Venkataram Shivakumar, Janardhanan C. Narayanaswamy, Hema Nawani, Aditi Subramaniam, Sri Mahavir Agarwal, Harleen Chhabra, Sunil V. Kalmady, et Ganesan Venkatasubramanian. « Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 156, n° 1 (juin 2014): 63-65. doi:10.1016/j.schres.2014.03.029.
- Bose, Anushree, Selvaraj Sowmya, Sonia Shenoy, Sri Mahavir Agarwal, Harleen Chhabra, Janardhanan C. Narayanaswamy, et Ganesan Venkatasubramanian. « Clinical utility of attentional salience in treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia using transcranial direct current stimulation (tDCS) ». *Schizophrenia Research* 164, n° 1-3 (mai 2015): 279-80. doi:10.1016/j.schres.2015.01.040.
- Bouaziz, N., R. Benadhira, D. Sidhoumi, et D. Januel. « Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans le traitement de la schizophrénie : intérêts et perspectives ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 169, n° 3 (avril 2011): 192-95. doi:10.1016/j.amp.2011.02.013.
- Brazo, P. « Symptômes négatifs : quelle place aujourd'hui au sein de la clinique des pathologies schizophréniques ? » *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 5ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2013, 28, n° 8, Supplement (novembre 2013): 40. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.09.100.
- Briki, M., E. Haffen, J. Monnin, G. Tio, M. Nicolier, D. Sechter, et P. Vandel. « Validation française de l'échelle psychométrique ASEX d'évaluation des troubles sexuels dans la dépression ». *L'Encéphale* 40, n° 2 (avril 2014): 114-22. doi:10.1016/j.encep.2012.10.008.

- Brody, Stuart, et Tillmann H. C. Krüger. « The post-orgasmic prolactin increase following intercourse is greater than following masturbation and suggests greater satiety ». *Biological Psychology* 71, n° 3 (mars 2006): 312-15. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.06.008.
- Brunelin, J., M. Mondino, R. Jardri, M. Saoud, M. F. Suaud-Chagny, et E. Poulet. « Transcranial Direct Current Stimulation in Schizophrenia ». *European Psychiatry*, Abstracts of the 22nd European Congress of Psychiatry, 29, Supplement 1 (2014): 1. doi:10.1016/S0924-9338(14)77681-3.
- Brunelin, J., E. Poulet, J. Bor, A. Rivet, J. Eche, T. d'Amato, et M. Saoud. « Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et symptômes négatifs de la schizophrénie ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 168, n° 6 (juillet 2010): 422-27. doi:10.1016/j.amp.2010.03.016.
- Brunelin, Jerome, Alkomiet Hasan, Frederic Haesebaert, Michael A. Nitsche, et Emmanuel Poulet. « Nicotine Smoking Prevents the Effects of Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Hallucinating Patients With Schizophrenia ». *Brain Stimulation* 8, n° 6 (novembre 2015): 1225-27. doi:10.1016/j.brs.2015.08.002.
- Brunelin, Jerome, Marine Mondino, Frederic Haesebaert, Mohamed Saoud, Marie Françoise Suaud-Chagny, et Emmanuel Poulet. « Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia ». *Brain Stimulation* 5, n° 3 (juillet 2012): 431-32. doi:10.1016/j.brs.2011.03.010.
- Brunoni, Andre Russowsky, Michael A. Nitsche, Nadia Bolognini, Marom Bikson, Tim Wagner, Lotfi Merabet, Dylan J. Edwards, et al. « Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions ». *Brain Stimulation* 5, n° 3 (juillet 2012): 175-95. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002.
- Byerly, Matthew J., Paul A. Nakonezny, Robert Fisher, Briane Magouirk, et A. John Rush. « An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder ». *Schizophrenia Research* 81, n° 2-3 (31 janvier 2006): 311-16. doi:10.1016/j.schres.2005.08.013.
- Byerly, Matthew J., Paul A. Nakonezny, et A. John Rush. « Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind pilot trial ». *Psychiatry Research* 159, n° 1-2 (30 mai 2008): 115-20. doi:10.1016/j.psychres.2007.02.014.
- Cascella, Nicola G., Shaina C. Fieldstone, Vani A. Rao, Godfrey D. Pearlson, Akira Sawa, et David J. Schretlen. « Gray-Matter Abnormalities in Deficit Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 120, n° 1-3 (juillet 2010): 63-70. doi:10.1016/j.schres.2010.03.039.
- Castiglione, Fabio, Maarten Albersen, Petter Hedlund, Christian Gratzke, Andrea Salonia, et Francois Giuliano. « Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A

Systematic Review and Meta-analysis ». *European Urology*. Consulté le 1 avril 2016. doi:10.1016/j.eururo.2015.12.028.

Cermolacce, M., R. Belzeaux, D. Pringuey, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Aspects psychopathologiques des signes négatifs dans la schizophrénie ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S9-6S14. doi:10.1016/S0013-7006(16)30003-3.

Chen, Chih-Ken, Yu-Shu Huang, Shao-Chun Ree, et Cheng-Cheng Hsiao. « Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Intracellular Ca-homeostasis in schizophrenia, 34, n° 8 (1 décembre 2010): 1495-99. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.012.

Compton, M. T., et A. H. Miller. « Sexual Side Effects Associated with Conventional and Atypical Antipsychotics ». *Psychopharmacology Bulletin* 35, n° 3 (2001): 89-108.

Coverdale, J. H., et S. H. Turbott. « Sexual and Physical Abuse of Chronically Ill Psychiatric Outpatients Compared with a Matched Sample of Medical Outpatients ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 188, n° 7 (juillet 2000): 440-45.

Creutzfeldt, O. D., G. H. Fromm, et H. Kapp. « Influence of Transcortical D-c Currents on Cortical Neuronal Activity ». *Experimental Neurology* 5 (juin 1962): 436-52.

Crocq, M. -A. « Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie ». *L'Encéphale* 41, n° 1 (février 2015): 84-92. doi:10.1016/j.encep.2014.12.002.

Crosson, Paula L, Mark E Walton, Jill X O'Reilly, Timothy EJ Behrens, et Matthew FS Rushworth. « Effort-based cost-benefit valuation and the human brain ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29, n° 14 (8 avril 2009): 4531-41. doi:10.1523/JNEUROSCI.4515-08.2009.

Cyprien, F. « Schizophrénie et symptômes négatifs : de la physiopathologie aux innovations thérapeutiques ». *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 6ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2014, 29, n° 8, Supplement (novembre 2014): 560-61. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.09.376.

Davis, Michael C., William P. Horan, et Stephen R. Marder. « Psychopharmacology of the negative symptoms: Current status and prospects for progress ». *European Neuropsychopharmacology*, Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics and their measurement, experimental modelling, and opportunities for improved treatment, 24, n° 5 (mai 2014): 788-99. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.010.

- de Beaurepaire, R. « Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie ». *EMC - Psychiatrie* 2, n° 1 (janvier 2005): 4-39. doi:10.1016/j.emcps.2004.07.003.
- Desjardins, France, et Caroline Chaussée. « Ateliers d'éducation à la vie sociale et sexuelle chez les personnes atteintes de schizophrénie ». *Psychomédia*, avril 2005. <http://www.psychomedia.qc.ca/aide-gratuite/2005-04-11/ateliers-d-education-a-la-vie-sociale-et-sexuelle-pers-atteintes-de-schiz>.
- Dlabac-de Lange, Jozarni J., Rikus Knegeting, et André Aleman. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Negative Symptoms of Schizophrenia: Review and Meta-Analysis ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 71, n° 4 (avril 2010): 411-18. doi:10.4088/JCP.08r04808yel.
- Do, K. Q., A. H. Trabesinger, M. Kirsten-Krüger, C. J. Lauer, U. Dydak, D. Hell, F. Holsboer, P. Boesiger, et M. Cuénod. « Schizophrenia: Glutathione Deficit in Cerebrospinal Fluid and Prefrontal Cortex in Vivo ». *The European Journal of Neuroscience* 12, n° 10 (octobre 2000): 3721-28.
- Dowd, Erin C., et Deanna M. Barch. « Anhedonia and Emotional Experience in Schizophrenia: Neural and Behavioral Indicators ». *Biological Psychiatry* 67, n° 10 (15 mai 2010): 902-11. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.020.
- Drapier, D. « Les antipsychotiques sont-ils efficaces sur les symptômes déficitaires ? » *L'Encéphale*, Améliorer le prise en charge des schizophrénies, 33, Supplément 1 (décembre 2007): 6-9. doi:10.1016/S0013-7006(07)78649-9.
- Edgar, Chris J., Thomas Blaettler, Dragana Bugarski-Kirola, Stephanie Le Scouiller, George M. Garibaldi, et Stephen R. Marder. « Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms ». *Psychiatry Research* 218, n° 1-2 (15 août 2014): 219-24. doi:10.1016/j.psychres.2014.04.009.
- Edwards, Clementine J., Matteo Cella, Nicholas Tarrrier, et Til Wykes. « Predicting the future in schizophrenia: The discrepancy between anticipatory and consummatory pleasure ». *Psychiatry Research* 229, n° 1-2 (30 septembre 2015): 462-69. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.091.
- Erhart, Stephen M, Stephen R Marder, et William T Carpenter. « Treatment of Schizophrenia Negative Symptoms: Future Prospects ». *Schizophrenia Bulletin* 32, n° 2 (avril 2006): 234-37. doi:10.1093/schbul/sbj055.
- Evensen, Julie, Jan Ivar Røssberg, Helene Barder, Ulrik Haahr, Wenche Ten Velden Hegelstad, Inge Joa, Jan Olav Johannessen, et al. « Flat Affect and Social Functioning: A 10 Year Follow-up Study of First Episode Psychosis Patients ». *Schizophrenia Research* 139, n° 1-3 (août 2012): 99-104. doi:10.1016/j.schres.2012.04.019.

- Faerden, Ann, Arnstein Finset, Svein Friis, Ingrid Agartz, Elizabeth Ann Barrett, Ragnar Nesvåg, Ole A. Andreassen, Stephen R. Marder, et Ingrid Melle. « Apathy in First Episode Psychosis Patients: One Year Follow up ». *Schizophrenia Research* 116, n° 1 (janvier 2010): 20-26. doi:10.1016/j.schres.2009.10.014.
- Fakra, E., R. Belzeaux, J. -M. Azorin, et M. Adida. « Symptômes négatifs, émotions et cognition dans la schizophrénie ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ?9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S18-6S21. doi:10.1016/S0013-7006(16)30005-7.
- Favrod, J., F. Ernst, F. Giuliani, et C. Bonsack. « Validation française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir ». *L'Encéphale* 35, n° 3 (juin 2009): 241-48. doi:10.1016/j.encep.2008.02.013.
- Fekih-Mrissa, N., A. Sayeh, C. B. Cheikh, A. Oumaya, et S. Galleli. « Contribution de la mutation C677T dans la persistance des signes négatifs dans la schizophrénie en Tunisie ». *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 5ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2013, 28, n° 8, Supplement (novembre 2013): 28. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.09.069.
- Fervaha, Gagan, Ariel Graff-Guerrero, Konstantine K. Zakzanis, George Foussias, Ofer Agid, et Gary Remington. « Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making ». *Journal of Psychiatric Research* 47, n° 11 (novembre 2013): 1590-96. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.08.003.
- Filippi, M., E. Canu, R. Gasparotti, F. Agosta, P. Valsecchi, G. Lodoli, A. Galluzzo, G. Comi, et E. Sacchetti. « Patterns of Brain Structural Changes in First-Contact, Antipsychotic Drug-Naïve Patients with Schizophrenia ». *American Journal of Neuroradiology* 35, n° 1 (1 janvier 2014): 30-37. doi:10.3174/ajnr.A3583.
- Fischer, Bernard A., William R. Keller, Celso Arango, Godfrey Pearlson, Robert P. McMahon, Walter A. Meyer, Alan Francis, Brian Kirkpatrick, William T. Carpenter, et Robert W. Buchanan. « Cortical Structural Abnormalities in Deficit Versus Nondeficit Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 136, n° 1-3 (avril 2012): 51-54. doi:10.1016/j.schres.2012.01.030.
- Foussias, George, Ofer Agid, Gagan Fervaha, et Gary Remington. « Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders ». *European Neuropsychopharmacology*, Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics and their measurement, experimental modelling, and opportunities for improved treatment, 24, n° 5 (mai 2014): 693-709. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.017.
- Foussias, George, et Gary Remington. « Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor ». *Schizophrenia Bulletin* 36, n° 2 (mars 2010): 359-69. doi:10.1093/schbul/sbn094.

- Franchi, J. -A. Micoulaud, C. Quiles, R. Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Symptômes négatifs de la schizophrénie : de l'électrophysiologie à l'électrothérapie ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S50-6S56. doi:10.1016/S0013-7006(16)30011-2.
- Fregni, Felipe, Paulo S. Boggio, Michael Nitsche, Felix Berman, Andrea Antal, Eva Feredoes, Marco A. Marcolin, et al. « Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of Prefrontal Cortex Enhances Working Memory ». *Experimental Brain Research* 166, n° 1 (septembre 2005): 23-30. doi:10.1007/s00221-005-2334-6.
- Fröhlich, F., T. N. Burrello, J. M. Mellin, A. L. Cordle, C. M. Lustenberger, J. H. Gilmore, et L. F. Jarskog. « Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia ». *European Psychiatry* 33 (mars 2016): 54-60. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.11.005.
- Fusar-Poli, Paolo, Joaquim Radua, Philip McGuire, et Stefan Borgwardt. « Neuroanatomical Maps of Psychosis Onset: Voxel-wise Meta-Analysis of Antipsychotic-Naive VBM Studies ». *Schizophrenia Bulletin* 38, n° 6 (novembre 2012): 1297-1307. doi:10.1093/schbul/sbr134.
- Fusar-Poli, P., R. Smieskova, M.J. Kempton, B.C. Ho, N.C. Andreasen, et S. Borgwardt. « Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies ». *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37, n° 8 (septembre 2013): 1680-91. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.001.
- Galderisi, Silvana, Mario Quarantelli, Umberto Volpe, Armida Mucci, Giovanni Battista Cassano, Giordano Invernizzi, Alessandro Rossi, et al. « Patterns of Structural MRI Abnormalities in Deficit and Nondeficit Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 34, n° 2 (mars 2008): 393-401. doi:10.1093/schbul/sbm097.
- Garcia-Rizo, Clemente, Emilio Fernandez-Egea, Cristina Oliveira, Azucena Justicia, Eduard Parellada, Miguel Bernardo, et Brian Kirkpatrick. « Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis ». *Schizophrenia Research* 134, n° 1 (janvier 2012): 16-19. doi:10.1016/j.schres.2011.07.025.
- Gard, David E., Marja Germans Gard, Ann M. Kring, et Oliver P. John. « Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study ». *Journal of Research in Personality* 40, n° 6 (décembre 2006): 1086-1102. doi:10.1016/j.jrp.2005.11.001.
- Gard, David E., Ann M. Kring, Marja Germans Gard, William P. Horan, et Michael F. Green. « Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure ». *Schizophrenia Research* 93, n° 1-3 (juillet 2007): 253-60. doi:10.1016/j.schres.2007.03.008.

- Gartside, I. B., et O. C. J. Lippold. « The production of persistent changes in the level of neuronal activity by brief local cooling of the cerebral cortex of the rat ». *The Journal of Physiology* 189, n° 3 (avril 1967): 475-87.
- Germans, Marja K, et Ann M Kring. « Hedonic deficit in anhedonia: support for the role of approach motivation ». *Personality and Individual Differences* 28, n° 4 (1 avril 2000): 659-72. doi:10.1016/S0191-8869(99)00129-4.
- Giuliano, F. « Les questionnaires recommandés en médecine sexuelle ». *Progrès en Urologie, Rapport AFU* 2012. Médecine sexuelle, 23, n° 9 (juillet 2013): 811-21. doi:10.1016/j.purol.2013.01.006.
- Glick, Henry A., Pengxiang Li, et Philip D. Harvey. « The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: An analysis of the CATIE Schizophrenia Trial ». *Schizophrenia Research* 166, n° 1–3 (août 2015): 110-14. doi:10.1016/j.schres.2015.05.021.
- Goghari, Vina M., Scott R. Sponheim, et Angus W. MacDonald III. « The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: A qualitative and quantitative review of a persistent question ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34, n° 3 (février 2010): 468-86. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.09.004.
- Gold, James M., Gregory P. Strauss, James A. Waltz, Benjamin M. Robinson, Jamie K. Brown, et Michael J. Frank. « Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations ». *Biological Psychiatry, Corticostriatal Networks, Psychopathology, and Treatment*, 74, n° 2 (15 juillet 2013): 130-36. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.022.
- Gold, James M., James A. Waltz, et Michael J. Frank. « Effort Cost Computation in Schizophrenia: A Commentary on the Recent Literature ». *Biological Psychiatry, Schizophrenia: Glutamatergic Mechanisms of Cognitive Dysfunction and Treatment*, 78, n° 11 (1 décembre 2015): 747-53. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.005.
- Gomes, July Silveira, Pedro Shiozawa, Álvaro Machado Dias, Daniella Valverde Ducos, Henrique Akiba, Alisson Paulino Trevizol, Marom Bikson, et al. « Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia ». *Brain Stimulation* 8, n° 5 (septembre 2015): 989-91. doi:10.1016/j.brs.2015.07.033.
- Gorin-Lazard, Audrey. « Sexualité et schizophrénie - Santé Mentale », 2009. <http://www.santementale.fr/boutique/acheter-article/sexualite-et-schizophrenie.html>.
- Goto, Yukiori, Satoru Otani, et Anthony A. Grace. « The Yin and Yang of Dopamine Release ». *Neuropharmacology* 53, n° 5 (octobre 2007): 583-87. doi:10.1016/j.neuropharm.2007.07.007.
- Gradin, Victoria B., Gordon Waiter, Akira O'Connor, Liana Romaniuk, Catriona Stickle, Keith Matthews, Jeremy Hall, et J. Douglas Steele. « Salience network-midbrain dysconnectivity

- and blunted reward signals in schizophrenia ». *Psychiatry Research: Neuroimaging* 211, n° 2 (28 février 2013): 104-11. doi:10.1016/j.psychresns.2012.06.003.
- Green, M. F., R. S. Kern, D. L. Braff, et J. Mintz. « Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring The “right Stuff”? » *Schizophrenia Bulletin* 26, n° 1 (2000): 119-36.
- Green, Michael F., Carrie E. Bearden, Tyrone D. Cannon, Alan P. Fiske, Gerhard S. Helleman, William P. Horan, Kimmy Kee, et al. « Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness ». *Schizophrenia Bulletin* 38, n° 4 (juillet 2012): 854-64. doi:10.1093/schbul/sbq171.
- Guelfi, Julien-Daniel, et Frédéric Rouillon. *Manuel de psychiatrie*. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2012.
- Guillaume, S. « tDCS dans le traitement des addictions : quelles perspectives ? » *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 6ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2014, 29, n° 8, Supplement (novembre 2014): 668-69. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.09.066.
- Haefliger, T., et C. Bonsack. « Antipsychotiques atypiques et dysfonction sexuelle : à propos de cinq cas associés à la rispéridone ». *L'Encéphale* 32, n° 1 (février 2006): 97-105. doi:10.1016/S0013-7006(06)76142-5.
- Haesebaert, F., J. Brunelin, et E. Poulet. « Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et schizophrénie : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques ? » *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 168, n° 5 (juin 2010): 394-98. doi:10.1016/j.amp.2010.04.005.
- Hartling, Lisa, Ahmed M. Abou-Setta, Serdar Dursun, Shima S. Mousavi, Dion Pasichnyk, et Amanda S. Newton. « Antipsychotics in Adults with Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Annals of Internal Medicine* 157, n° 7 (2 octobre 2012): 498-511. doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525.
- Harvey, Philippe-Olivier, Michael Bodnar, Karine Sergerie, Jorge Armony, et Martin Lepage. « Relation between emotional face memory and social anhedonia in schizophrenia ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 34, n° 2 (mars 2009): 102-10.
- Hasan, Alkomiet, Kristina Misewitsch, Michael A. Nitsche, Oliver Gruber, Frank Padberg, Peter Falkai, et Thomas Wobrock. « Impaired Motor Cortex Responses in Non-Psychotic First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Cathodal tDCS Pilot Study ». *Brain Stimulation* 6, n° 5 (septembre 2013): 821-29. doi:10.1016/j.brs.2013.03.001.
- Heckers, Stephan. « Bleuler and the Neurobiology of Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 37, n° 6 (11 janvier 2011): 1131-35. doi:10.1093/schbul/sbr108.

- Heckers, Stephan, Deanna M. Barch, Juan Bustillo, Wolfgang Gaebel, Raquel Gur, Dolores Malaspina, Michael J. Owen, et al. « Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5 ». *Schizophrenia Research*, DSM-5, 150, n° 1 (octobre 2013): 11-14. doi:10.1016/j.schres.2013.04.039.
- Hill, K., L. Mann, K. R. Laws, C. M. E. Stephenson, I. Nimmo-Smith, et P. J. McKenna. « Hypofrontality in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Functional Imaging Studies ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110, n° 4 (octobre 2004): 243-56. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x.
- Horan, William P., Ann M. Kring, Raquel E. Gur, Steven P. Reise, et Jack J. Blanchard. « Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) ». *Schizophrenia Research* 132, n° 2–3 (novembre 2011): 140-45. doi:10.1016/j.schres.2011.06.030.
- Hovington, Cindy L., et Martin Lepage. « Neurocognition and Neuroimaging of Persistent Negative Symptoms of Schizophrenia ». *Expert Review of Neurotherapeutics* 12, n° 1 (janvier 2012): 53-69. doi:10.1586/ern.11.173.
- Hoy, Kate E., Sara L. Arnold, Melanie R. L. Emonson, Zafiris J. Daskalakis, et Paul B. Fitzgerald. « An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 155, n° 1–3 (mai 2014): 96-100. doi:10.1016/j.schres.2014.03.006.
- Hunter, R., et S. Barry. « Negative Symptoms and Psychosocial Functioning in Schizophrenia: Neglected but Important Targets for Treatment ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 27, n° 6 (août 2012): 432-36. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.02.015.
- Javitt, Daniel C. « Glycine Transport Inhibitors in the Treatment of Schizophrenia ». *Handbook of Experimental Pharmacology*, n° 213 (2012): 367-99. doi:10.1007/978-3-642-25758-2_12.
- Jobe, Thomas H., et Martin Harrow. « Long-Term Outcome of Patients with Schizophrenia: A Review ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 50, n° 14 (décembre 2005): 892-900.
- Kaiser, Stefan, Karsten Heekeren, et Joe J. Simon. « The Negative Symptoms of Schizophrenia: Category or Continuum? ». *Psychopathology* 44, n° 6 (2011): 345-53. doi:10.1159/000325912.
- Kaladjian, A., R. Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Symptômes négatifs et imagerie cérébrale ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S22-6S26. doi:10.1016/S0013-7006(16)30006-9.

- Kanahara, Nobuhisa, Yoshimoto Sekine, Tadashi Haraguchi, Yoshitaka Uchida, Kenji Hashimoto, Eiji Shimizu, et Masaomi Iyo. « Orbitofrontal Cortex Abnormality and Deficit Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 143, n° 2-3 (février 2013): 246-52. doi:10.1016/j.schres.2012.11.015.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et L. A. Opler. « The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 13, n° 2 (1987): 261-76.
- Ke, Ming, Ran Zou, Hui Shen, Xing Huang, Zongtan Zhou, Zhening Liu, Zhimin Xue, et Dewen Hu. « Bilateral Functional Asymmetry Disparity in Positive and Negative Schizophrenia Revealed by Resting-State fMRI ». *Psychiatry Research* 182, n° 1 (30 avril 2010): 30-39. doi:10.1016/j.psychres.2009.11.004.
- Kekic, Maria, Elena Boysen, Iain C. Campbell, et Ulrike Schmidt. « A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders ». *Journal of Psychiatric Research* 74 (mars 2016): 70-86. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.12.018.
- Kelly, Deanna L., et Robert R. Conley. « A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia ». *Psychoneuroendocrinology* 31, n° 3 (avril 2006): 340-46. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.08.010.
- Kikuchi, Tsutomu, Kunihiro Iwamoto, Kazumi Sasada, Branko Aleksic, Keizo Yoshida, et Norio Ozaki. « Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 37, n° 1 (27 avril 2012): 26-32. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.11.016.
- Kim, Do-Won, Miseon Shim, Jeong-In Kim, Chang-Hwan Im, et Seung-Hwan Lee. « Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia ». *Brain Topography* 27, n° 2 (mars 2014): 307-17. doi:10.1007/s10548-013-0306-x.
- Kirkpatrick, B., R. W. Buchanan, P. D. McKenney, L. D. Alphas, et W. T. Carpenter. « The Schedule for the Deficit Syndrome: An Instrument for Research in Schizophrenia ». *Psychiatry Research* 30, n° 2 (novembre 1989): 119-23.
- Kirkpatrick, Brian, Wayne S. Fenton, William T. Carpenter, et Stephen R. Marder. « The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms ». *Schizophrenia Bulletin* 32, n° 2 (4 janvier 2006): 214-19. doi:10.1093/schbul/sbj053.
- Knegtering, H., A. E. G. M. van der Moolen, S. Castelein, H. Kluiters, et R. J. van den Bosch. « What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? ». *Psychoneuroendocrinology* 28, Supplement 2 (avril 2003): 109-23. doi:10.1016/S0306-4530(02)00130-0.

- Knegtering, Henderikus, Han Bous, Sjoerd Syteman, Richard Bruggeman, et Durk Wiersma. « A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning ». *Schizophrenia Research*, Abstracts of the 1st Schizophrenia International Research Society Conference., 102, n° 1–3, Supplement 2 (juin 2008): 238. doi:10.1016/S0920-9964(08)70718-7.
- Knegtering, Henderikus, Rob van den Bosch, Stynke Castelein, Richard Bruggeman, Sjoerd Sytema, et Jim van Os. « Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? » *Psychoneuroendocrinology* 33, n° 6 (juillet 2008): 711-17. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.02.008.
- Krawiecka, M., D. Goldberg, et M. Vaughan. « A Standardized Psychiatric Assessment Scale for Rating Chronic Psychotic Patients ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 55, n° 4 (avril 1977): 299-308.
- Kring, Ann M., et Deanna M. Barch. « The Motivation and Pleasure Dimension of Negative Symptoms: Neural Substrates and Behavioral Outputs ». *European Neuropsychopharmacology* 24, n° 5 (1 mai 2014): 725-36. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.06.007.
- Kring, Ann M., Raquel E. Gur, Jack J. Blanchard, William P. Horan, et Steven P. Reise. « The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation ». *The American journal of psychiatry* 170, n° 2 (1 février 2013): 165-72. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010109.
- Krüger, Tillmann H. C, Philip Haake, Uwe Hartmann, Manfred Schedlowski, et Michael S Exton. « Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? » *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26, n° 1 (janvier 2002): 31-44. doi:10.1016/S0149-7634(01)00036-7.
- Kuo, Min-Fang, Walter Paulus, et Michael A. Nitsche. « Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases ». *NeuroImage*, Neuroenhancement, 85, Part 3 (15 janvier 2014): 948-60. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.117.
- Kurimori, Milton, Pedro Shiozawa, Marom Bikson, Mohamed Abozeria, et Quirino Cordeiro. « Targeting negative symptoms in schizophrenia: Results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol ». *Schizophrenia Research* 166, n° 1–3 (août 2015): 362-63. doi:10.1016/j.schres.2015.05.029.
- Lachar, D., S. E. Bailley, H. M. Rhoades, et R. V. Varner. « Use of BPRS-A Percent Change Scores to Identify Significant Clinical Improvement: Accuracy of Treatment Response Classification in Acute Psychiatric Inpatients ». *Psychiatry Research* 89, n° 3 (27 décembre 1999): 259-68.
- Lang, Nicolas, Hartwig R. Siebner, Diana Ernst, Michael A. Nitsche, Walter Paulus, Roger N. Lemon, et John C. Rothwell. « Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the

- direction of after-effects ». *Biological Psychiatry* 56, n° 9 (1 novembre 2004): 634-39. doi:10.1016/j.biopsych.2004.07.017.
- Laughren, Thomas, et Robert Levin. « Food and Drug Administration Commentary on Methodological Issues in Negative Symptom Trials ». *Schizophrenia Bulletin* 37, n° 2 (mars 2011): 255-56. doi:10.1093/schbul/sbq162.
- Lecardeur, L. « La qualité de vie en schizophrénie ». *L'Encéphale* 41, n° 4 (septembre 2015): 373-78. doi:10.1016/j.encep.2015.07.001.
- Lecardeur, L. « Le plaisir consommé : un vecteur de lutte contre les symptômes négatifs ». *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 5ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2013, 28, n° 8, Supplement (novembre 2013): 40. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.09.101.
- Leeners, Brigitte, Tillmann H. C. Kruger, Stuart Brody, Sandra Schmidlin, Eva Naegeli, et Marcel Egli. « The Quality of Sexual Experience in Women Correlates with Post-Orgasmic Prolactin Surges: Results from an Experimental Prototype Study ». *The Journal of Sexual Medicine* 10, n° 5 (mai 2013): 1313-19. doi:10.1111/jsm.12097.
- Lesh, Tyler A., Tara A. Niendam, Michael J. Minzenberg, et Cameron S. Carter. « Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning ». *Neuropsychopharmacology* 36, n° 1 (janvier 2011): 316-38. doi:10.1038/npp.2010.156.
- Leucht, Stefan, Caroline Corves, Dieter Arbter, Rolf R. Engel, Chunbo Li, et John M. Davis. « Second-Generation versus First-Generation Antipsychotic Drugs for Schizophrenia: A Meta-Analysis ». *Lancet (London, England)* 373, n° 9657 (3 janvier 2009): 31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
- Lewine, R. R., L. Fogg, et H. Y. Meltzer. « Assessment of Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 9, n° 3 (1983): 368-76.
- Liu, Anli, Andrew Bryant, Ashlie Jefferson, Daniel Friedman, Preet Minhas, Sarah Barnard, William Barr, et al. « Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy ». *Epilepsy & Behavior* 55 (février 2016): 11-20. doi:10.1016/j.yebeh.2015.10.032.
- Liu, Zhening, Wai-Cheong Carl Tam, Yaning Xie, et Jingping Zhao. « The Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and the Wisconsin Card Sorting Test in Negative Schizophrenia ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56, n° 1 (février 2002): 3-7. doi:10.1046/j.1440-1819.2002.00924.x.
- Loas, G., J. -L. Monestes, A. Ameller, M. Bubrowszky, V. Yon, J. Wallier, S. Berthoz, M. Corcos, P. Thomas, et D. E. Gard. « Traduction et étude de validation de la version française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir (EETP, Temporal Experience of Pleasure Scale [TEPS], Gard et al., 2006) : étude chez 125 étudiants et chez 162 sujets présentant un trouble

psychiatrique ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 167, n° 9 (novembre 2009): 641-48. doi:10.1016/j.amp.2009.09.002.

Lodovighi, M. -A., A. Palomba, R. Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Symptômes négatifs de la schizophrénie : nouvelles approches pharmacologiques ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S41-6S49. doi:10.1016/S0013-7006(16)30010-0.

Mach, C., et S. Dollfus. « Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation ». *L'Encéphale*. Consulté le 29 mars 2016. doi:10.1016/j.encep.2015.12.020.

Mahmoudi, Hooman, Afshin Borhani Haghighi, Peyman Petramfar, Sepehr Jahanshahi, Zahra Salehi, et Felipe Fregni. « Transcranial Direct Current Stimulation: Electrode Montage in Stroke ». *Disability and Rehabilitation* 33, n° 15-16 (2011): 1383-88. doi:10.3109/09638288.2010.532283.

Malaspina, Dolores, Julie Walsh-Messinger, Wolfgang Gaebel, Lianne Morris Smith, Alyson Gorun, Vasthie Prudent, Daniel Antonius, et Fabien Trémeau. « Negative symptoms, past and present: A historical perspective and moving to DSM-5 ». *European Neuropsychopharmacology*, Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics and their measurement, experimental modelling, and opportunities for improved treatment, 24, n° 5 (mai 2014): 710-24. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.018.

Malik, Peter, Georg Kemmler, Martina Hummer, Anita Riecher-Roessler, René S. Kahn, W. Wolfgang Fleischhacker, et EUFEST Study Group. « Sexual Dysfunction in First-Episode Schizophrenia Patients: Results from European First Episode Schizophrenia Trial ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31, n° 3 (juin 2011): 274-80. doi:10.1097/JCP.0b013e3182199bcc.

Manoliu, Andrei, Valentin Riedl, Anselm Doll, Josef Georg Bäuml, Mark Mühlau, Dirk Schwerthöffer, Martin Scherr, et al. « Insular Dysfunction Reflects Altered Between-Network Connectivity and Severity of Negative Symptoms in Schizophrenia during Psychotic Remission ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (20 mai 2013). doi:10.3389/fnhum.2013.00216.

Marder, Stephen R., et Brian Kirkpatrick. « Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials ». *European Neuropsychopharmacology*, Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics and their measurement, experimental modelling, and opportunities for improved treatment, 24, n° 5 (mai 2014): 737-43. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.016.

Masters, William H., Virginia E. Johnson, Hélène Michel-Wolffromm, Francine Fréhel, et Marc Gilbert. *Les réactions sexuelles*. Laffont, 1970.

- Mattai, Anand, Rachel Miller, Brian Weisinger, Deanna Greenstein, Jennifer Bakalar, Julia Tossell, Christopher David, Eric M. Wassermann, Judith Rapoport, et Nitin Gogtay. « Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia ». *Brain Stimulation* 4, n° 4 (octobre 2011): 275-80. doi:10.1016/j.brs.2011.01.001.
- Maurel, M., R. Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Symptômes négatifs : quels antipsychotiques? » *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S32-6S35. doi:10.1016/S0013-7006(16)30008-2.
- Mazza, Monica, Alessia Catalucci, Maria Chiara Pino, Laura Giusti, Anna Nigri, Rocco Pollice, Rita Roncone, Massimo Casacchia, et Massimo Gallucci. « Dysfunctional Neural Networks Associated with Impaired Social Interactions in Early Psychosis: An ICA Analysis ». *Brain Imaging and Behavior* 7, n° 3 (septembre 2013): 248-59. doi:10.1007/s11682-013-9223-6.
- McGahuey, C. A., A. J. Gelenberg, C. A. Laukes, F. A. Moreno, P. L. Delgado, K. M. McKnight, et R. Manber. « The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity ». *Journal of Sex & Marital Therapy* 26, n° 1 (mars 2000): 25-40.
- Meltzer, H. Y., A. A. Sommers, et D. J. Luchins. « The Effect of Neuroleptics and Other Psychotropic Drugs on Negative Symptoms in Schizophrenia ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 6, n° 6 (décembre 1986): 329-38.
- Meron, Daniel, Nicholas Hedger, Matthew Garner, et David S. Baldwin. « Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 57 (octobre 2015): 46-62. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.012.
- Messinger, Julie W., Fabien Trémeau, Daniel Antonius, Erika Mendelsohn, Vasthie Prudent, Arielle D. Stanford, et Dolores Malaspina. « Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: Implications for DSM-5 and schizophrenia research ». *Clinical Psychology Review* 31, n° 1 (février 2011): 161-68. doi:10.1016/j.cpr.2010.09.002.
- Mété, D., C. Dafreville, V. Paitel, et P. Wind. « Aripiprazole, jeu pathologique et sexualité compulsive ». *L'Encéphale*. Consulté le 29 mars 2016. doi:10.1016/j.encep.2016.01.003.
- Millan, Mark J., Yves Agid, Martin Brüne, Edward T. Bullmore, Cameron S. Carter, Nicola S. Clayton, Richard Connor, et al. « Cognitive Dysfunction in Psychiatric Disorders: Characteristics, Causes and the Quest for Improved Therapy ». *Nature Reviews Drug Discovery* 11, n° 2 (février 2012): 141-68. doi:10.1038/nrd3628.
- Millan, Mark J., Kevin Fone, Thomas Steckler, et William P. Horan. « Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment ». *European Neuropsychopharmacology*, Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics and their measurement, experimental

- modelling, and opportunities for improved treatment, 24, n° 5 (mai 2014): 645-92. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.008.
- Miller, D. D., S. Arndt, et N. C. Andreasen. « Alogia, Attentional Impairment, and Inappropriate Affect: Their Status in the Dimensions of Schizophrenia ». *Comprehensive Psychiatry* 34, n° 4 (août 1993): 221-26.
- Mocci, Giuseppe, Laura Jiménez-Sánchez, Albert Adell, Roser Cortés, et Francesc Artigas. « Expression of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex pyramidal neurons projecting to nucleus accumbens. Potential relevance for atypical antipsychotic action ». *Neuropharmacology* 79 (avril 2014): 49-58. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.10.021.
- Moirand, Rémi, Jérôme Brunelin, et Emmanuel Poulet. « Apport de l'imagerie dans le traitement des pathologies psychiatriques par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 173, n° 3 (mars 2015): 263-66. doi:10.1016/j.amp.2015.02.001.
- Möller, H. J. « Novel Antipsychotics and Negative Symptoms ». *International Clinical Psychopharmacology* 13 Suppl 3 (mars 1998): S43-47.
- Montejo, A. L., A. Perez Urdaniz, I. Mosqueira, N. Prieto, A. De la Rica, M. T. Gallego, et S. Majadas. « Effectiveness of switching to agomelatine in antidepressant-related sexual dysfunction ». *European Psychiatry*, Abstracts of the 22nd European Congress of Psychiatry, 29, Supplement 1 (2014): 1. doi:10.1016/S0924-9338(14)78858-3.
- Nakagami, Eri, Bin Xie, Maanse Hoe, et John S. Brekke. « Intrinsic Motivation, Neurocognition and Psychosocial Functioning in Schizophrenia: Testing Mediator and Moderator Effects ». *Schizophrenia Research* 105, n° 1-3 (octobre 2008): 95-104. doi:10.1016/j.schres.2008.06.015.
- Nicoll, R. A., et R. C. Malenka. « Expression Mechanisms Underlying NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 868 (30 avril 1999): 515-25.
- Nielsen, Mette Ødegaard, Egill Rostrup, Sanne Wulff, Nikolaj Bak, Henrik Lublin, Shitij Kapur, et Birte Glenthøj. « Alterations of the Brain Reward System in Antipsychotic Naïve Schizophrenia Patients ». *Biological Psychiatry* 71, n° 10 (15 mai 2012): 898-905. doi:10.1016/j.biopsych.2012.02.007.
- Nienow, Tasha M., Angus W. MacDonald III, et Kelvin O. Lim. « TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study ». *Schizophrenia Research*. Consulté le 31 mars 2016. doi:10.1016/j.schres.2016.01.053.
- Nitsche, Michael A., Paulo S. Boggio, Felipe Fregni, et Alvaro Pascual-Leone. « Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review ». *Experimental*

- Neurology*, Brain Stimulation in Psychiatry, 219, n° 1 (septembre 2009): 14-19. doi:10.1016/j.expneurol.2009.03.038.
- Nitsche, Michael A., Leonardo G. Cohen, Eric M. Wassermann, Alberto Priori, Nicolas Lang, Andrea Antal, Walter Paulus, et al. « Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 ». *Brain Stimulation* 1, n° 3 (juillet 2008): 206-23. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004.
- Nitsche, Michael A, David Liebetanz, Nicolas Lang, Andrea Antal, Frithjof Tergau, et Walter Paulus. « Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans ». *Clinical Neurophysiology* 114, n° 11 (novembre 2003): 2220-22. doi:10.1016/S1388-2457(03)00235-9.
- Nitsche, Michael A, Antje Seeber, Kai Frommann, Cornelia Carmen Klein, Christian Rochford, Maren S Nitsche, Kristina Fricke, et al. « Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex ». *The Journal of Physiology* 568, n° Pt 1 (1 octobre 2005): 291-303. doi:10.1113/jphysiol.2005.092429.
- Njomngang Soh, P., et E. Huyghe. « Apport des neurosciences dans la compréhension de la sexualité humaine ». *Sexologies* 22, n° 4 (octobre 2013): 143-49. doi:10.1016/j.sexol.2013.08.002.
- Ojeda, Natalia, Pedro Sánchez, Javier Peña, Edorta Elizagárate, Ana B. Yoller, Miguel Gutiérrez-Fraile, Jesús Ezcurra, et Olatz Napal. « An Explanatory Model of Quality of Life in Schizophrenia: The Role of Processing Speed and Negative Symptoms ». *Actas Españolas De Psiquiatría* 40, n° 1 (février 2012): 10-18.
- Palm, U., S. S. Ayache, F. Padberg, et J. -P. Lefaucheur. « La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression : bilan de près d'une décennie de recherche clinique ». *L'Encéphale* 42, n° 1 (février 2016): 39-47. doi:10.1016/j.encep.2015.06.003.
- Palm, Ulrich, Daniel Keeser, Janusch Blautzik, Oliver Pogarell, Birgit Ertl-Wagner, Michael Josef Kupka, Maximilian Reiser, et Frank Padberg. « Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia ». *Schizophrenia Research*, Special Section: Negative Symptoms, 150, n° 2-3 (novembre 2013): 583-85. doi:10.1016/j.schres.2013.08.043.
- Palomba, A., M. -A. Lodovighi, R Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Utilisation des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplément 1 (décembre 2015): 6S36-6S40. doi:10.1016/S0013-7006(16)30009-4.
- Park, Young-Min, Seung-Hwan Lee, Bun-Hee Lee, Kyu Young Lee, Kye-Seong Lee, Seung-Gul Kang, Hwa-Young Lee, et Won Kim. « Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric

- patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study ». *Psychiatry Research* 239 (30 mai 2016): 184-89. doi:10.1016/j.psychres.2016.03.015.
- Pérez, Carolina, Jorge Leite, Sandra Carvalho, et Felipe Fregni. « Transcranial electrical stimulation (tES) for the treatment of neuropsychiatric disorders across lifespan. » *European Psychologist* 21, n° 1 (s. d.): 78-95. doi:http://dx.doi.org.proxy.unice.fr/10.1027/1016-9040/a000252.
- Porto, Robert. « Dépression et sexualité ». *La Presse Médicale* 43, n° 10, Part 1 (octobre 2014): 1111-15. doi:10.1016/j.lpm.2014.07.001.
- Potkin, Steven G., Gustavo Alva, Kirsten Fleming, Ravi Anand, David Keator, Danilo Carreon, Michael Doo, Yi Jin, Joseph C. Wu, et James H. Fallon. « A PET Study of the Pathophysiology of Negative Symptoms in Schizophrenia. Positron Emission Tomography ». *The American Journal of Psychiatry* 159, n° 2 (février 2002): 227-37. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.227.
- Poulet, E. « tDCS dans le traitement des hallucinations résistantes des schizophrénies ». *European Psychiatry*, Hors-série 1 – 6ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2014, 29, n° 8, Supplement (novembre 2014): 668. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.09.065.
- Pringuey, D., N. Paquin, F. Cherikh, B. Giordana, R. Belzeaux, M. Cermolacce, M. Adida, et J. - M. Azorin. « Les symptômes négatifs de la schizophrénie : aspects historiques ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ? 9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S3-6S8. doi:10.1016/S0013-7006(16)30002-1.
- Rabany, Liron, Mark Weiser, Nomi Werbeloff, et Yechiel Levkovitz. « Assessment of negative symptoms and depression in schizophrenia: Revision of the SANS and how it relates to the PANSS and CDSS ». *Schizophrenia Research* 126, n° 1-3 (mars 2011): 226-30. doi:10.1016/j.schres.2010.09.023.
- Raja, Michele, et Antonella Azzoni. « Sexual behavior and sexual problems among patients with severe chronic psychoses ». *European Psychiatry* 18, n° 2 (mars 2003): 70-76. doi:10.1016/S0924-9338(03)00009-9.
- Rao, M. L., G. Gross, B. Strebel, A. Halaris, G. Huber, P. Bräunig, et M. Marler. « Circadian Rhythm of Tryptophan, Serotonin, Melatonin, and Pituitary Hormones in Schizophrenia ». *Biological Psychiatry* 35, n° 3 (1 février 1994): 151-63.
- Reynaud, Michel, et Catherine Siguret. *L'amour est une drogue douce... En général*. Paris: Flammarion, 2013.
- Rosenheck, Robert, Douglas Leslie, Richard Keefe, Joseph McEvoy, Marvin Swartz, Diana Perkins, Scott Stroup, John K. Hsiao, Jeffrey Lieberman, et CATIE Study Investigators

- Group. « Barriers to Employment for People With Schizophrenia ». *American Journal of Psychiatry* 163, n° 3 (mars 2006): 411-17. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.411.
- Sanfilippo, M., T. Lafargue, H. Rusinek, L. Arena, C. Loneragan, A. Lautin, D. Feiner, J. Rotrosen, et A. Wolkin. « Volumetric Measure of the Frontal and Temporal Lobe Regions in Schizophrenia: Relationship to Negative Symptoms ». *Archives of General Psychiatry* 57, n° 5 (mai 2000): 471-80.
- Sarkar, Siddharth, Seshadri Harihar, et Bichitra Nanda Patra. « Sexual dysfunction due to SSRI antidepressants: How to manage? » *Apollo Medicine*. Consulté le 1 avril 2016. doi:10.1016/j.apme.2015.07.003.
- Schlosser, Danielle A., Melissa Fisher, David Gard, Daniel Fulford, Rachel L. Loewy, et Sophia Vinogradov. « Motivational deficits in individuals at-risk for psychosis and across the course of schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 158, n° 1-3 (septembre 2014): 52-57. doi:10.1016/j.schres.2014.06.024.
- Schobel, Scott A., Meredith A. Kelly, Cheryl M. Corcoran, Kristin Van Heertum, Regina Seckinger, Ray Goetz, Jill Harkavy Friedman, et Dolores Malaspina. « Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia ». *Schizophrenia research* 114, n° 1-3 (octobre 2009): 110-18. doi:10.1016/j.schres.2009.07.016.
- Schreiner, A., P. Bergmans, P. Cherubin, et L. Hargarter. « Effets du palmitate de palipéridone sur les symptômes négatifs, la dépression/anxiété, le fonctionnement et les symptômes extrapyramidaux chez des patients souffrant d'une schizophrénie non-aiguë, en échec du traitement par aripiprazole oral ». *European Psychiatry*, HS1 - Congrès Français de Psychiatrie 2015, 30, n° 8, Supplement (novembre 2015): S151. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.09.303.
- Semkowska, M., M. A. Bédard, et E. Stip. « [Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives] ». *L'Encéphale* 27, n° 5 (octobre 2001): 405-15.
- Sendt, Kyra-Verena, Giovanni Giaroli, et Derek K. Tracy. « Beyond Dopamine: Glutamate as a Target for Future Antipsychotics ». *ISRN Pharmacology* 2012 (5 juillet 2012). doi:10.5402/2012/427267.
- Seo, Younghee, Bumseok Jeong, Ji-Woong Kim, et Jeewook Choi. « Plasma Concentration of Prolactin, Testosterone Might Be Associated with Brain Response to Visual Erotic Stimuli in Healthy Heterosexual Males ». *Psychiatry Investigation* 6, n° 3 (septembre 2009): 194-203. doi:10.4306/pi.2009.6.3.194.
- Sergi, Mark J., Yuri Rassovsky, Clifford Widmark, Christopher Reist, Stephen Erhart, David L. Braff, Stephen R. Marder, et Michael F. Green. « Social cognition in schizophrenia:

- Relationships with neurocognition and negative symptoms ». *Schizophrenia Research* 90, n° 1–3 (février 2007): 316-24. doi:10.1016/j.schres.2006.09.028.
- Serretti, Alessandro, et Alberto Chiesa. « A Meta-Analysis of Sexual Dysfunction in Psychiatric Patients Taking Antipsychotics ». *International Clinical Psychopharmacology* 26, n° 3 (mai 2011): 130-40. doi:10.1097/YIC.0b013e328341e434.
- Shakir, A., A. Shakir, et A. Shakir. « Sexual dysfunctions in male schizophrenic patients attending al rashad sex clinic ». *European Psychiatry*, Abstracts of the 22nd European Congress of Psychiatry, 29, Supplement 1 (2014): 1. doi:10.1016/S0924-9338(14)77584-4.
- Shenoy, Sonia, Anushree Bose, Harleen Chhabra, Damodharan Dinakaran, Sri Mahavir Agarwal, Venkataram Shivakumar, Janardhanan C. Narayanaswamy, Palanimuthu T. Sivakumar, et Ganesan Venkatasubramanian. « Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia During Pregnancy: A Case Report ». *Brain Stimulation* 8, n° 1 (janvier 2015): 163-64. doi:10.1016/j.brs.2014.10.013.
- Shim, J. C., D. L. Kelly, D. U. Jung, Y. S. Seo, Y. H. Kim, et R. R. Conley. « Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole for antipsychotic induced hyperprolactinemia ». *European Neuropsychopharmacology*, Papers of the 19th ECNP Congress, 16, Supplement 4 (2006): S405-6. doi:10.1016/S0924-977X(06)70504-1.
- Shin, Yong-Il, Ágüida Foerster, et Michael A. Nitsche. « Reprint of: Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology ». *Neuropsychologia*, Effects of non-invasive brain stimulation on attention: current debates, cognitive studies and novel clinical applications, 74 (juillet 2015): 74-95. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.021.
- Shiozawa, Pedro, Mailu Enokibara da Silva, Quirino Cordeiro, Felipe Fregni, et Andre Russowsky Brunoni. « Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: A case study ». *Schizophrenia Research* 146, n° 1–3 (mai 2013): 374-75. doi:10.1016/j.schres.2013.01.030.
- Shivakumar, Venkataram, Harleen Chhabra, Manjula Subbanna, Sri Mahavir Agarwal, Anushree Bose, Sunil V. Kalmady, Janardhanan C. Narayanaswamy, Monojit Debnath, et Ganesan Venkatasubramanian. « Effect of tDCS on auditory hallucinations in schizophrenia: Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism ». *Asian Journal of Psychiatry* 16 (août 2015): 75-77. doi:10.1016/j.ajp.2015.05.038.
- Siegrist, Karin, Aurelie Millier, Ikbal Amri, Samuel Aballéa, et Mondher Toumi. « Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia ». *Psychiatry Research* 230, n° 3 (30 décembre 2015): 860-66. doi:10.1016/j.psychres.2015.11.039.
- Sigmundsson, Thordur, Michael Maier, Brian K. Toone, Steven C. R. Williams, Andrew Simmons, Kathryn Greenwood, et Maria A. Ron. « Frontal Lobe N-Acetylaspartate

- Correlates with Psychopathology in Schizophrenia: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study ». *Schizophrenia Research* 64, n° 1 (1 novembre 2003): 63-71.
- Simon, Joe J., Armin Biller, Stephan Walther, Daniela Roesch-Ely, Christoph Stippich, Matthias Weisbrod, et Stefan Kaiser. « Neural Correlates of Reward Processing in Schizophrenia — Relationship to Apathy and Depression ». *Schizophrenia Research* 118, n° 1 (1 mai 2010): 154-61. doi:10.1016/j.schres.2009.11.007.
- Simon, N., R. Belzeaux, M. Adida, et J. -M. Azorin. « Symptômes négatifs dans la schizophrénie et addiction ». *L'Encéphale*, Symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées ?9e Colloque du Pôle Universitaire de Psychiatrie de Marseille, 41, n° 6, Supplement 1 (décembre 2015): 6S27-6S31. doi:10.1016/S0013-7006(16)30007-0.
- Smith, Robert C., Sylvia Boules, Sanela Mattiuz, Mary Youssef, Russell H. Tobe, Henry Sershen, Abel Lajtha, Karen Nolan, Revital Amiaz, et John M. Davis. « Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study ». *Schizophrenia Research* 168, n° 1-2 (octobre 2015): 260-66. doi:10.1016/j.schres.2015.06.011.
- Soubasi, Evanthia, Elisabeth Chroni, Philippos Gourzis, Athanasios Zisis, Stavroula Beratis, et Panayiotis Papanathanasopoulos. « Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: A study using transcranial magnetic stimulation ». *Psychiatry Research* 176, n° 2-3 (30 avril 2010): 132-36. doi:10.1016/j.psychres.2009.04.003.
- Spiteri, T., et A. Ågmo. « Modèles précliniques du désir sexuel ». *Sexologies* 15, n° 4 (octobre 2006): 241-49. doi:10.1016/j.sexol.2006.05.001.
- Stahl, Stephen M. « Symptoms and Circuits, Part 3: Schizophrenia ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 65, n° 1 (janvier 2004): 8-9.
- Steel, Jennifer L., et Claes A. Herlitz. « Risk of Sexual Dysfunction in a Randomly Selected Nonclinical Sample of the Swedish Population ». *Obstetrics and Gynecology* 109, n° 3 (mars 2007): 663-68. doi:10.1097/01.AOG.0000253240.41239.00.
- Strauss, Gregory P., James A. Waltz, et James M. Gold. « A Review of Reward Processing and Motivational Impairment in Schizophrenia ». *Schizophrenia Bulletin* 40, n° Suppl 2 (3 janvier 2014): S107-16. doi:10.1093/schbul/sbt197.
- Strauss, Gregory P., Rebecca C. Wilbur, Kimberly R. Warren, Sharon M. August, et James M. Gold. « Anticipatory vs. Consummatory Pleasure: What is the Nature of Hedonic Deficits in Schizophrenia? » *Psychiatry research* 187, n° 1-2 (15 mai 2011): 36-41. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.012.
- Takayanagi, Mizuho, Jacqueline Wentz, Yoichiro Takayanagi, David J. Schretlen, Elvan L. Ceyhan, Lei Wang, Michio Suzuki, et al. « Reduced anterior cingulate gray matter volume

and thickness in subjects with deficit schizophrenia ». *Schizophrenia research* 150, n° 0 (novembre 2013): 484-90. doi:10.1016/j.schres.2013.07.036.

Tanaka, Yoko, Takayuki Obata, Takeshi Sassa, Eiji Yoshitome, Yoshiyuki Asai, Hiroo Ikehira, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo, et Toru Nishikawa. « Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy of Schizophrenia: Relationship between Decreased N-Acetylaspartate and Frontal Lobe Dysfunction ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60, n° 3 (juin 2006): 365-72. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01515.x.

Tandon, Rajiv, Wolfgang Gaebel, Deanna M. Barch, Juan Bustillo, Raquel E. Gur, Stephan Heckers, Dolores Malaspina, et al. « Definition and Description of Schizophrenia in the DSM-5 ». *Schizophrenia Research* 150, n° 1 (1 octobre 2013): 3-10. doi:10.1016/j.schres.2013.05.028.

Tardieu, S., J. Micallef, M. Bonierbale, E. Frauger, C. Lançon, et O. Blin. « Comportements sexuels chez le patient schizophrène : impact des antipsychotiques: Sexual behaviour in schizophrenic patients : the impact of antipsychotics ». *L'Encéphale* 32, n° 5, Part 1 (octobre 2006): 697-704. doi:10.1016/S0013-7006(06)76221-2.

Terada, Hidenori, Taichi Kurayama, Ken Nakazawa, Daisuke Matsuzawa, et Eiji Shimizu. « Transcranial direct current stimulation (tDCS) on the dorsolateral prefrontal cortex alters P50 gating ». *Neuroscience Letters* 602 (18 août 2015): 139-44. doi:10.1016/j.neulet.2015.07.003.

Tibboel, Helen, Jan De Houwer, et Bram Van Bockstaele. « Implicit measures of “wanting” and “liking” in humans ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 57 (octobre 2015): 350-64. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.015.

Trémeau, Fabien, Daniel Antonius, John T. Cacioppo, Rachel Ziwich, Pamela Butler, Dolores Malaspina, et Daniel C. Javitt. « Anticipated, on-line and remembered positive experience in schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 122, n° 1-3 (septembre 2010): 199-205. doi:10.1016/j.schres.2009.10.019.

Tsai, Guochuan E., et Pao-Yen Lin. « Strategies to Enhance N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Neurotransmission in Schizophrenia, a Critical Review and Meta-Analysis ». *Current Pharmaceutical Design* 16, n° 5 (2010): 522-37.

Tsapakis, Evangelia M., Trisevgeni Dimopoulou, et Frank I. Tarazi. « Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update ». *Pharmacology & Therapeutics* 153 (septembre 2015): 135-47. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.06.008.

Üçök, Alp, Cem İncesu, Tamer Aker, et Şahap Erkoç. « Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication ». *European Psychiatry* 22, n° 5 (juillet 2007): 328-33. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.01.001.

- Ursu, Stefan, Ann M. Kring, Marja Germans Gard, Michael J. Minzenberg, Jong H. Yoon, J. Daniel Ragland, Marjorie Solomon, et Cameron S. Carter. « Prefrontal Cortical Deficits and Impaired Cognition-Emotion Interactions in Schizophrenia ». *American Journal of Psychiatry* 168, n° 3 (1 mars 2011): 276-85. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09081215.
- Utz, Kathrin S., Violeta Dimova, Karin Oppenländer, et Georg Kerkhoff. « Electrified Minds: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as Methods of Non-Invasive Brain Stimulation in Neuropsychology--a Review of Current Data and Future Implications ». *Neuropsychologia* 48, n° 10 (août 2010): 2789-2810. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002.
- Ventura, Joseph, Gerhard S. Helleman, April D. Thames, Vanessa Koellner, et Keith H. Nuechterlein. « Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis ». *Schizophrenia research* 113, n° 2-3 (septembre 2009): 189-99. doi:10.1016/j.schres.2009.03.035.
- Verma, S., M. Subramaniam, E. Abdin, L. Y. Poon, et S. A. Chong. « Symptomatic and Functional Remission in Patients with First-Episode Psychosis ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 126, n° 4 (octobre 2012): 282-89. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01883.x.
- Vita, A, L De Peri, G Deste, et E Sacchetti. « Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies ». *Translational Psychiatry* 2, n° 11 (novembre 2012): e190. doi:10.1038/tp.2012.116.
- Voineskos, Aristotle N., George Foussias, Jason Lerch, Daniel Felsky, Gary Remington, Tarek K. Rajji, Nancy Lobaugh, Bruce G. Pollock, et Benoit H. Mulsant. « Neuroimaging Evidence for the Deficit Subtype of Schizophrenia ». *JAMA Psychiatry* 70, n° 5 (mai 2013): 472-80. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.786.
- Wang, Carol Sheei-Meei, Yen-Kuang Yang, Mitchell Chen, Nan-Tsing Chiu, Tzung-Lieh Yeh, et I-Hui Lee. « Negative Symptoms and Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Schizophrenia: A Single Photon Emission Computed Tomography Study ». *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 19, n° 9 (septembre 2003): 464-69. doi:10.1016/S1607-551X(09)70492-9.
- Winograd-Gurvich, C., P. B. Fitzgerald, N. Georgiou-Karistianis, J. L. Bradshaw, et O. B. White. « Negative Symptoms: A Review of Schizophrenia, Melancholic Depression and Parkinson's Disease ». *Brain Research Bulletin* 70, n° 4-6 (16 octobre 2006): 312-21. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.06.007.
- Wunsch, Serge. *Comprendre les origines de la sexualité humaine - Neurosciences - ethologie - anthropologie*. Le Bouscat: ESPRIT DU TEMPS, 2014.
- Wykes, Til, Craig Steel, Brian Everitt, et Nicholas Tarrier. « Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor ». *Schizophrenia Bulletin* 34, n° 3 (mai 2008): 523-37. doi:10.1093/schbul/sbm114.

- Xia, Jun, Lars Bertil Merinder, et Madhvi R. Belgamwar. « Psychoeducation for Schizophrenia ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 6 (2011): CD002831. doi:10.1002/14651858.CD002831.pub2.
- Yamamoto, Kenichi, et Oleh Hornykiewicz. « Proposal for a Noradrenaline Hypothesis of Schizophrenia ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 28, n° 5 (août 2004): 913-22. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.05.033.
- Yamasue, Hidenori, Akira Iwanami, Yoshio Hirayasu, Haruyasu Yamada, Osamu Abe, Noriomi Kuroki, Rin Fukuda, et al. « Localized Volume Reduction in Prefrontal, Temporolimbic, and Paralimbic Regions in Schizophrenia: An MRI Parcellation Study ». *Psychiatry Research* 131, n° 3 (15 septembre 2004): 195-207. doi:10.1016/j.psychresns.2004.05.004.
- Zmigrod, S., L. Zmigrod, et B. Hommel. « Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the right dorsolateral prefrontal cortex affects stimulus conflict but not response conflict ». *Neuroscience* 322 (13 mai 2016): 320-25. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.02.046.

ANNEXES

Annexe 1 : Arizona Sexual Experience Scale : ASEX (McGahuey et al. 2000)

Indiquez pour chaque proposition ce qui décrit le mieux votre état

Au cours de la SEMAINE PASSÉE en entourant l'item correspondant.

1. Quelle est l'intensité de votre désir sexuel ?

1	2	3	4	5	6
Très forts	Forts	Assez forts	Plutôt faibles	Très faibles	Absents

2. Vous êtes excité sexuellement :

1	2	3	4	5	6
Très facilement	Facilement	Assez facilement	Avec difficulté	Très difficilement	Jamais

3. POUR LES HOMMES SEULEMENT :

Votre érection survient-elle et se maintient-elle ?

1	2	3	4	5	6
Très facilement	Facilement	Assez facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	Jamais

4. POUR LES FEMMES SEULEMENT :

Votre vagin devient-il facilement humide durant les rapports sexuels ?

1	2	3	4	5	6
Très facilement	Facilement	Assez facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	Jamais

5. Arrivez-vous facilement à l'orgasme ?

1	2	3	4	5	6
Très facilement	Facilement	Assez facilement	Plutôt difficilement	Très difficilement	jamais

6. Etes-vous satisfait(e) par l'orgasme ?

1	2	3	4	5	6
Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Assez satisfait(e)	Peu satisfait(e)	Non satisfait(e)	jamais

Annexe 2: Temporal Experience Pleasure Scale : TEPS (Gard et al., 2006)

L'échelle d'expérience temporelle du plaisir (EETP)

		1 Très faux pour moi	2	3	4	5	6 Très vrai pour moi
1	Le son du bois qui craque dans la cheminée est très relaxant.						
2	J'adore le son de la pluie sur les vitres quand je suis dans mon lit douillet.						
3	Quand je pense à manger mon plat préféré, je peux presque en sentir son goût savoureux.						
4	Lorsqu'un événement excitant va survenir dans ma vie, je me réjouis vraiment.						
5	Je prends vraiment plaisir à la sensation qui accompagne un bon bâillement.						
6	Une tasse de thé ou de café chaud quand il fait froid est très plaisante.						
7	Je me réjouis d'aller manger dehors au restaurant.						
8	Quand je vais dans un parc de loisirs, je suis impatient de prendre place dans les attractions.						
9	J'apprécie l'odeur de l'herbe fraîchement coupée.						
10	J'apprécie prendre une profonde inspiration d'air frais quand je marche dans la nature.						
11	Je suis tellement excité la nuit qui précède une fête que j'ai de la peine à dormir.						
12	Se réjouir d'une expérience agréable est en soi-même agréable.						
13	J'apprécie la beauté de la neige qui vient de tomber.						
14	Quand je pense à quelque chose de délicieux comme un biscuit au chocolat, je dois en avoir un.						
15	Quand je commande quelque chose à partir d'un menu, j'imagine combien cela doit être bon.						
16	Quand j'entends parler d'un nouveau film avec mon acteur favori, je suis impatient de le voir.						
17	J'aime quand les gens jouent avec mes cheveux.						
18	Je me réjouis de beaucoup de choses dans ma vie.						

Gard David & al. 2006 Journal of Research in Personality – Trad. Favrod J. & Ernst F. 2006

Annexe 3 : Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS (Andreasen, 1989)

EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE- V1

SANS

		A B S E N T	D O U B T E	L E G E R	M O Y E N N E	I M P O R T A N T E	S E V E R E	
1	Expression figée du visage	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2	Diminution des mouvements spontanés	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3	Pauvreté de l'expression gestuelle	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4	Pauvreté du contact visuel	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5	Absence de réponses affectives	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6	Affects inappropriés	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7	Monotonie de la voix	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8	Evaluation globale de la pauvreté affective	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9	Pauvreté du discours	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10	Pauvreté du contenu du discours	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11	Barrages	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
12	Augmentation de la latence de la réponse	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
13	Evaluation globale de l'alogie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
14	Toilette/ hygiène	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
15	Manque d'assiduité à l'école ou au travail	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
16	Anergie physique	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
17	Evaluation globale de l'apathie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
18	Intérêts et activités de loisirs	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
19	Intérêts et activités sexuels	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
20	Incapacités à vivre des relations étroites intimes	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
21	Relations avec les amis et les collègues	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
22	Evaluation globale de l'anhédonie	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
23	Inattention dans les activités sociales	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
24	Inattention durant la cotation	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
25	Evaluation globale de l'attention	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>

Score :

Annexe 4 : Positive And Negative Syndrome Scale: PANSS (Kay, 1987)

PANSS

Evaluation réalisée : oui non Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Si non réalisée, motif :

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

Score :

Annexe 5: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms CAINS (Horan et al. 2011)

EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE

CLINICAL ASSESSMENT INTERVIEW FOR NEGATIVE SYMPTOMS (CAINS)

Evaluation réalisée : oui non Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Si non réalisée, motif :

I. MOTIVATION ET PLAISIR (MEP): ITEMS SOCIAUX

1. Motivation pour des relations proches avec la famille/époux(se)/compagne(on): **Item 1** |_|
2. Motivation pour des relations amicales/amoureuses proches : **Item 2** |_|
3. Fréquence des activités sociales agréables – semaine passée: **Item 3** |_|
4. Fréquence des activités sociales agréables attendues – semaine passée: **Item 4** |_|

II. MOTIVATION ET PLAISIR (MEP): ITEMS TRAVAIL ET ECOLE

5. Motivation pour le travail et les activités scolaires: **Item 5** |_|
6. Activités plaisantes attendues pour le travail et l'école – semaine prochaine: **Item 6** |_|

III. MOTIVATION ET PLAISIR (MEP): ITEMS LOISIRS

7. Motivation pour les activités de loisirs : **Item 7** |_|
8. Fréquence des activités de loisirs agréables – semaine passée: **Item 8** |_|
9. Fréquence des activités de loisirs agréables attendues– semaine prochaine: **Item 9** |_|

MEP score total : |_|_|

IV. ITEMS EXPRESSION (EXP)

10. Expression Faciale : **Item 10** |_|
11. Expression Vocale : **Item 11** |_|
12. Expressions Gestuelles : **Item 12** |_|
13. Fluence langagière : **Item 13** |_|

EXP score total : |_|_|

Annexe 6: Lille Apathy Rating Scale: LARS (Sockeel, 2006)

EVALUATION PSYCHOPATHOLOGIQUE

LARS

Evaluation réalisée : oui non Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Si non réalisée, motif :

1- Activité de la vie quotidienne

-Pendant la journée, qu'est ce que vous faites ? Racontez –moi une de vos journées

Délai de réponse

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

Nombre et variété des activités citées

Aucune	2	_
Une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1	
Une ou plusieurs activités citées	0	
Organisation détaillée d'une journée « type » et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1	

2- Centres d'intérêts

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

--

<u>Délai de réponse</u>	Pas de réponse	2	_
	Réponse après incitation	1	
	Réponse spontanée mais après un temps d'attente	0	
	Réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1	
	Réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2	
<u>Nombre d'activités citées</u>	Aucune ou une seule	1	_
	plusieurs	0	
	Regrets de devoir faire des choix	-1	

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

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

3- Prise d'initiatives

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

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

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

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

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

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

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

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

4- Intérêt pour la nouveauté

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Efforts volontaires - Motivation

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Intensité des émotions

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

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

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

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

- Est ce que l'annonce d'une bonne nouvelle vous fait plaisir ?

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

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

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

7- Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est ce que cela vous préoccupe ?

Non	1	_
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je me fais facilement du soucis	-1	

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est ce que vous pensez à une solution ?

Non, je laisse tomber	1	_
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je cherche des solutions	-1	

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit soucis (de santé par ex.), est ce que cela vous touche, est ce que vous y pensez ?

Non, cela ne me touche pas trop	1	_
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je suis inquiet	-1	

- Est ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage ?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne	1	_
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0	
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.)	-1	

7. Vie sociale et comportement social

- Est ce que vous avez des amis ?

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

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

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

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

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

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

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

9. Capacités d'auto-critique

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

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

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

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

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

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

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

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

Annexe 7 : Echelle de Dépression de Calgary (*Addington et al, 1993*)

Echelle de dépression de Calgary

	Absent	Légère	Modéré	Sévère	
1-Humeur dépressive	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
2-Désespoir	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
3-Autodépréciation	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
4-Idées de Référence de culpabilité	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
5-Culpabilité pathologique	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
6-Dépression matinale	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
7-Eveil hâtif	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
8-Suicide	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>
9-Dépression observée	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>

Score :

Annexe 8 : Echelle de fonctionnement global EGF (APA, 1994)

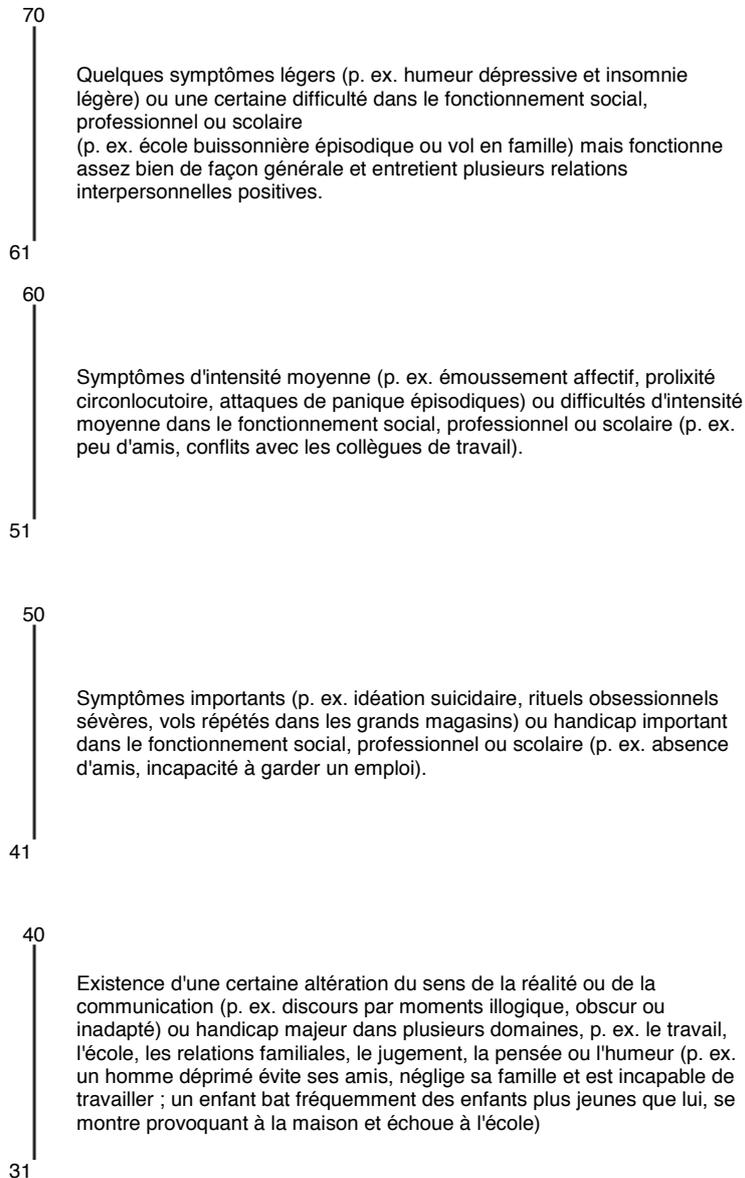
EVALUATION FONCTIONNELLE

EGF

Evaluation réalisée : oui non Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Si non réalisé, motif :

Code	EGF
100	Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.
91	
90	Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p.ex conflit occasionnel avec des membres de la famille)
81	
80	Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'un handicap léger du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. fléchissement temporaire du travail scolaire).
71	



30		Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou de jugement (par ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans tous les domaines (par ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
21		
20		Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque). Ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments). Ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).
11		
10		Danger persistant d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence) Ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
1		

Score :

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé :

Introduction : Parmi les différentes dimensions cliniques de la schizophrénie, les symptômes négatifs ont un impact important sur le retentissement fonctionnel et sexuel des patients. Face aux échecs des traitements pharmacologiques dans la prise en charge des symptômes négatifs et sexuels de la schizophrénie, il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Objectif : La Stimulation Électrique Transcrânienne à Courant Continu (tDCS) est une technique de stimulation cérébrale en plein essor qui a déjà fait ses preuves dans certains troubles psychiatriques. Peu d'études se sont penchées sur l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs ainsi que sur les troubles du plaisir et de la motivation sexuelle

Méthodologie : Nous avons randomisé en double aveugle versus placebo, 4 patients souffrant de schizophrénie ayant bénéficié d'une cure de tDCS au niveau du CPFDL sur 10 séances réparties sur 5 jours. Les patients ont été évalués avant et après la cure, et suivis à 1 mois et 3 mois.

Résultats : Les résultats observés ne permettent pas de conclure à une efficacité, les inclusions étant toujours en cours, la levée d'aveugle n'a pu être effective. Néanmoins, face à une amélioration clinique de certains patients, nous faisons l'hypothèse que la tDCS pourrait avoir un effet positif sur les symptômes négatifs, ainsi que sur les composantes du plaisir anticipatoire et consommatoire, et sur la motivation dans la sexualité.

Discussion : Plusieurs facteurs peuvent rentrer en jeu dans l'interprétation des résultats comme la durée d'évolution de la maladie, les traitements antipsychotiques, la composante thymique et la consommation de toxiques. Par ailleurs l'effet thérapeutique constaté après la cure semble s'être pérennisé à 3 mois mais nécessiterait probablement des séances d'entretien au cas par cas.

Conclusion : Ces observations restent encourageantes et tendent à ouvrir une voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des symptômes négatifs dans la schizophrénie et des dysfonctions sexuelles dans d'autres populations en psychiatrie.

Mots Clés : Schizophrénie, Symptômes négatifs, tDCS, Sexualité, Avolition, Plaisir Anticipatoire, Plaisir Consommatoire.