



HAL
open science

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

Étienne Plaquet

► **To cite this version:**

Étienne Plaquet. Évaluation de l'efficacité de la stimulation électrique transcrânienne à courant continu sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02185688

HAL Id: dumas-02185688

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02185688>

Submitted on 16 Jul 2019

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.

Faculté de Médecine

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

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 5 avril 2019 à Nice

Par **PLAQUET Etienne**

Né le 11 juin 1990 à Lens

En vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine

Jury :

Monsieur le Professeur BENOIT Michel	Président du Jury
Monsieur le Professeur ROBERT Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur PRINGUEY Dominique	Assesseur
Monsieur le Docteur ATTAL Jérôme	Assesseur
Monsieur le Docteur GIORDANA Bruno	Assesseur et directeur de thèse

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs de la faculté au 1^{er} septembre 2018

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent

M DELLAMONICA Jean

Mme BREUIL Véronique

M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. GRELLIER Patrick

M. BALAS Daniel

M. GRIMAUD Dominique

M. BATT Michel

M. HARTER Michel

M. BLAIVE Bruno

M. INGLESAKIS Jean-André

M. BOQUET Patrice

M. JOURDAN Jacques

M. BOURGEON André

M. LALANNE Claude-Michel

M. BOUTTÉ Patrick

M. LAMBERT Jean-Claude

M. BRUNETON Jean-Noël

M. LAZDUNSKI Michel

Mme BUSSIERE Françoise

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. LE FICHOUX Yves

M. CANIVET Bertrand

Mme LEBRETON Elisabeth

M. CASSUTO Jill-patrice

M. LOUBIERE Robert

M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves M. ZIEGLER Gérard

M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M.C.A. Honoraire

Mlle 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. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
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. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
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)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
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)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian Prévention (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et
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)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
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 (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David

Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca

Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

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)

M. BRONSARD Nicolas
Traumatologique (42.01)

Anatomie Chirurgie Orthopédique et

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)

M. HUMBERT Olivier

Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme LAMY Brigitte

Bactériologie-virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence

Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie

Cytologie et Histologie (42.02)

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)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie	Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M. PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

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. ODIN Guillaume	Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur BENOIT Michel,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre constante disponibilité ainsi que pour votre bienveillance.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur PRINGUEY Dominique,

Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de ce jury de thèse,

Votre savoir, votre expérience et votre passion pour votre discipline rendaient votre présence évidente.

Je tiens à ce que vous soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur ROBERT Philippe,

Vous me faites l'honneur de prendre part à l'évaluation de ce travail,

Votre rigueur concernant la recherche m'a aidé à construire ce travail de la manière la plus scientifique possible.

Soyez assuré de ma haute considération.

A Monsieur le Docteur ATTAL Jérôme,

Vous me faites le plaisir de participer à ce jury,

Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre disponibilité et votre aide dans la réalisation de ce projet que vous portez.

Il m'est important de vous témoigner ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur GIORDANA Bruno,

Je te remercie de faire partie de ce jury et de m'avoir guidé tout au long de ce projet. Ta finesse clinique et l'ensemble de tes connaissances ont été une aide précieuse dans l'aboutissement de ce travail. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble sur d'autres projets.

Sois assuré de ma sincère gratitude et de toute ma sympathie.

Je tiens à remercier Madame DARMON Nelly, neuropsychologue sur le service de psychiatrie ainsi que Mme BRES Lilith, Attaché de Recherche Clinique du service, pour leurs grandes aides dans la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS PERSONELS

A vous, Papa et Maman,

Merci pour votre soutien inconditionnel. Vos conseils ont une valeur inestimable à mes yeux et m'ont toujours permis de faire les bons choix. Merci pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites encore pour que je devienne ce que je suis.

A toi, Ana,

Merci d'avoir toujours été là durant toutes ces années et de m'avoir encouragé tout au long de ce parcours. J'espère que tu t'accompliras dans cette discipline que nous partageons.

A toi, Alice,

Tu contribues à maintenir cet esprit de famille qui nous tient tant à cœur. Merci de nous avoir suivi dans cette aventure.

A toi, Hélène, à nous deux,

Merci pour ton éternel soutien ainsi que ton amour inconditionnel. L'aventure ne fait que commencer.

A mes grands-parents paternels, Marcelle et Maurice,

Vous n'êtes pas là pour assister à ce moment mais toutes mes pensées vont vers vous. Merci de m'avoir si bien accompagné dans mes études.

A mes grands-parents maternels, Loulou et Dedette,

Merci pour votre aide et votre soutien durant toutes mes études.

A la famille Dupety,

Merci de m'avoir si bien accueilli dans votre famille et pour tout le soutien que vous me portez.

A tous mes amis,

A l'équipe des saboteurs du Nord, Audrey, Aude, Claire, Laurent, Margot, Max et Olivier

A l'équipe des chefs scouts, Gauthier, Louise, Manon et Vincent

Et bien entendu aux amis rencontrés sur Nice, Ben, Brian, Camille, Célia, Débora, Éric, Léa, Léa, Marion, et à DFK.

A mes co-internes.

A tous les médecins et équipes soignantes qui m'ont appris à pratiquer et à aimer mon métier.

Table des matières

I/ Introduction	17
A. Symptômes négatifs dans la schizophrénie	18
1. Définition et caractéristiques cliniques	18
2. Intérêt clinique	21
3. Échelles cliniques.....	22
4. Physiopathologie	23
5. Prise en charge	27
B. Stimulation transcrânienne à courant continu	35
1. Principes	35
2. Mécanisme d'action	35
3. Tolérance et aspects sécuritaires	36
4. Apports en médecine	39
5. Variabilité interindividuelle et perspectives.....	40
C. Objectif de l'étude	42
1. Objectif principal	42
2. Objectifs secondaires	42
II. Matériels et méthodes	43
A. Population	43
B. Procédure	44
1. Cadre légal.....	44
2. Plan expérimental	44
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	45
4. Intervention.....	45
5. Outils d'évaluation	49
6. Déroulement de l'étude	52
III. Résultats	54
A. Critère d'évaluation principal : résultats de la SANS	54
B. Critères d'évaluation secondaires : résultats de la PANSS, de la CAINS et de la LARS	55
IV. Discussion et perspectives	57
A. Résumé des résultats	57
B. Comparaison avec les données de la littérature	58
C. Discussion des données non significatives et divergentes	59
D. Biais et limites de l'étude	60
E. Perspectives	62
V. Conclusion	63
VI. Références bibliographiques	64
VII. Annexes	75
VIII. Serment d'Hippocrate	86
IX. Résumé	87

Liste des abréviations

CAINS : Clinical Assessment interview for Negative Symptoms

COF : Cortex Orbito Frontal

CPFDL : Cortex Préfrontal Dorso Latéral

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EGF : Échelle de Fonctionnement Global

LARS : Lille Apathy Rating Scale

NIMH : National Institute of Mental Health

rTMS : Stimulation transcrânienne à résonance électromagnétique

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SN : Symptômes négatifs

tDCS : Stimulation électrique transcrânienne à courant direct

TMS : Stimulation magnétique transcrânienne

I/ Introduction

La symptomatologie négative est une dimension clinique de la schizophrénie qui a un impact pronostic et fonctionnel important sur cette maladie. En effet, cette dimension altère fortement la qualité de vie et de prise en charge des patients.

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont beaucoup plus difficiles à prendre en charge que les symptômes positifs et persistent le plus souvent même après un traitement pharmacologique adéquat.

Des données de neuro-imagerie fonctionnelle suggèrent un dysfonctionnement du cortex préfrontal et plus particulièrement du cortex préfrontal dorso-latéral. De ce fait, la sévérité des symptômes négatifs serait corrélée à une diminution du métabolisme global et du débit sanguin cérébral du cortex préfrontal.

Les techniques de stimulation cérébrale non invasive connaissent depuis quelques années un renouveau. Ainsi, la rTMS a montré une efficacité modérée sur les symptômes négatifs.

La Stimulation Électrique Transcrânienne à Courant Continu (tDCS) est une technique prometteuse qui a déjà fait ses preuves dans la prise en charge des états dépressifs caractérisés mais aussi dans les hallucinations acoustico-verbales résistantes au traitement dans la schizophrénie. Son utilisation par rapport à la rTMS est plus simple, moins coûteuse et mieux tolérée.

Quelques études rapportent dans le cadre de critère d'évaluation secondaire, une efficacité de la tDCS sur la symptomatologie négative dans la schizophrénie.

Il convient donc d'évaluer dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle versus placebo, la potentielle efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie.

Ce travail rentre dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique interrégional dénommé STICCS dont le promoteur est le CHU de Montpellier.

A. Symptômes négatifs dans la schizophrénie

1. Définition et caractéristiques cliniques

a) Prévalence

La prévalence de la symptomatologie négative chez les schizophrènes est difficilement évaluable de part une description toujours en évolution. Cependant, elle est estimée entre 15 à 40% (Foussias et Al, 2014). Environ 60% des patients schizophrènes traités présenteraient au moins un symptôme négatif (Adida et Al, 2015).

b) Définition

La symptomatologie négative est une des dimensions cliniques de la schizophrénie. Elle touche la sphère comportementale, idéative et affective.

Au sens large, les symptômes négatifs sont décrits comme un déficit ou une absence de comportements normalement présents dans la population générale (Buchanan RW et Al 2007).

En pratique, on parle de repli social, de réduction de la réponse émotionnelle, d'un défaut d'intérêt, d'une vie sociale pauvre, ainsi qu'un défaut de motivation.

L'émoussement émotionnel constitue le point de départ affectif de la symptomatologie négative car il induit un déficit motivationnel incluant l'indifférence, le manque d'intérêt et le déficit d'élan sentimental (Pringuey et al. 2015).

La dimension négative se retrouve dans la schizophrénie hébéphrénique chez le jeune adulte jusque dans sa dimension catatonique (CIM 10).

c) Sous domaines de symptômes négatifs

Il est décrit cinq sous domaines de signes négatifs : l'émoussement des affects, l'alogie (diminution de l'expressivité verbale), l'asociabilité, l'avolition (diminution de la motivation) et l'anhédonie (NIMH-MATRICES, National Institute of Mental Health-Measurement and Treatment Research, 2005). Ces sous dimensions relèveraient de mécanisme neurobiologique et d'action différents (Kirkpatrick B et Al. 2005).

Sous domaines	Principales caractéristiques
Émoussement affectif (Expressions émoussées)	Réduction de l'intensité et de la portée de l'expression émotionnelle se manifestant par l'intermédiaire d'une communication verbale ou non verbale, l'expression du visage, les mains / gestes et les mouvements du corps.
Alogie (Pauvreté du discours)	Diminution de la quantité de la parole, de sa spontanéité avec une perte de la maîtrise de la conversation
Anhédonie (Capacité réduite à éprouver du plaisir)	Anticiper une récompense, une expérience agréable récréative est plus marquée et constante avec des facultés affaiblies (anhédonie anticipatoire) que l'appréciation de l'expérience elle-même (anhédonie consommatoire)
Amotivation / avolition (Perte de la volonté)	Déficit dans l'initiation et le maintien des 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) indépendant de tous les problèmes somatiques. Pour les enfants, peut correspondre à une perte d'intérêt à jouer ensemble.

Tableau 1 : Caractéristiques des 5 sous domaines de symptômes négatifs : les 5A à l'aide de Millan MJ et al 2014.

Deux dimensions sont retrouvées (Arlington, VA, DSM5, 2013), on parle de déficits de l'expression (réduction de l'expression faciale, modulations de la voix et des geste) ainsi que de déficits de motivation dans les actes quotidiens de la vie et des relations interpersonnelles (Liemburg E et Al 2013).

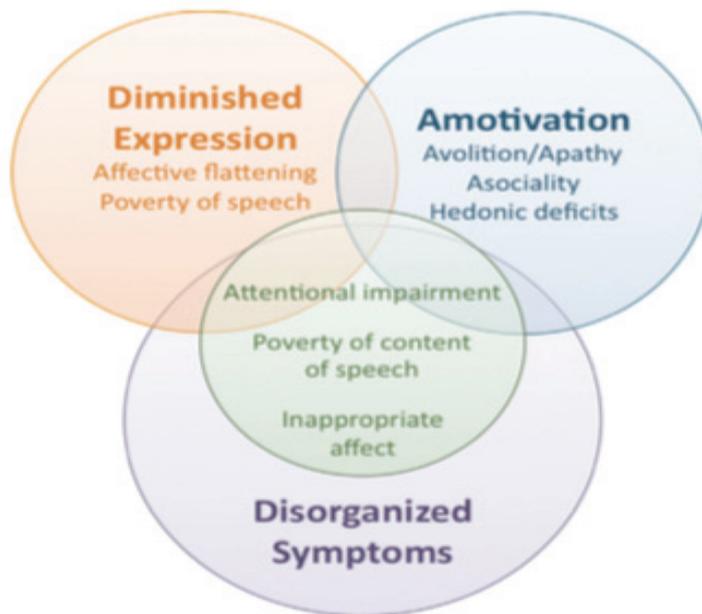


Schéma 1 : conceptualisation actuelle des symptômes négatifs dans la schizophrénie, mettant en évidence les deux sous-domaines clés interdépendants mais séparables - une expression et une motivation réduites ainsi qu'une exclusion des symptômes qui s'alignent plus étroitement avec les symptômes de désorganisation de la schizophrénie, d'après Foussias et al, 2014.

d) Symptômes négatifs primaires et secondaires

La symptomatologie négative est déclinée en primaire et secondaire. Les symptômes négatifs primaires sont intrinsèques à la maladie alors que les symptômes négatifs secondaires sont attribuables à des causes sous-jacentes telles qu'un syndrome extrapyramidal, des symptômes dépressifs, une symptomatologie productive ou une détérioration cognitive (Carpenter WT et Al 1985).

Par exemple, le retrait social peut-être lié à un défaut de motivation pour les relations sociales (symptôme négatif primaire, iatrogénie) ou à des croyances délirantes sur le danger représenté par autrui (secondaire à des symptômes positifs), conduisant à une réduction des interactions sociales, le traitement antipsychotique peut accentuer les symptômes dépressifs ainsi que l'apragmatisme.

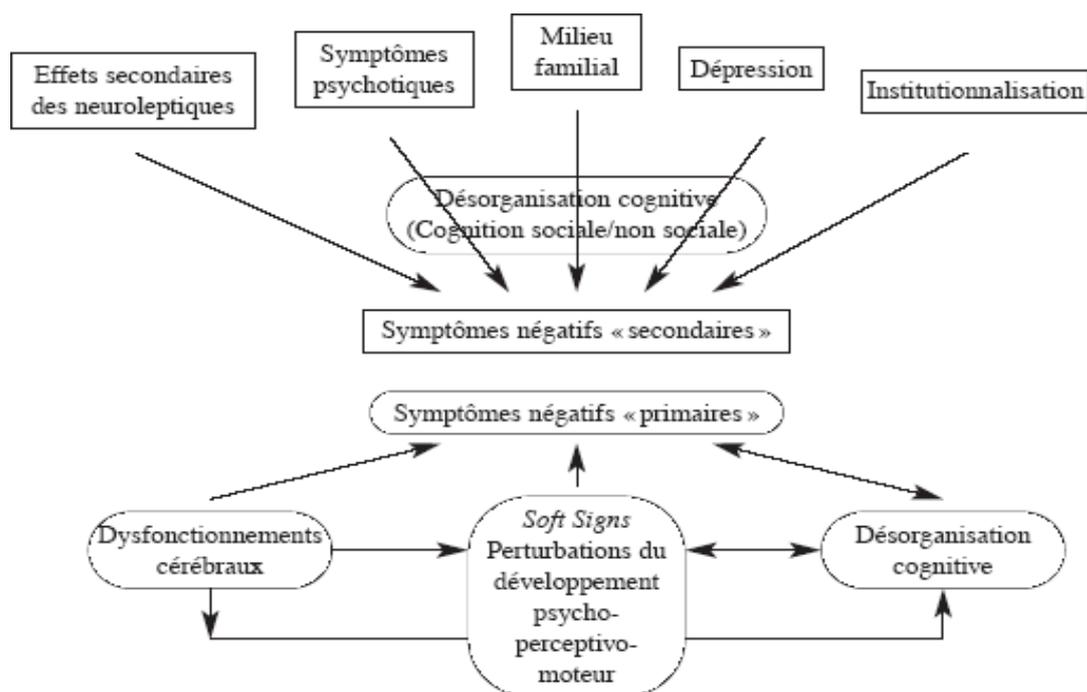


Schéma 2 : Descriptif des symptômes négatifs primaires et secondaires d'après Lapasset JA et al en 2004.

e) Intrication avec les symptômes dépressifs

En plus de cette distinction, il faut également différencier la clinique du syndrome dépressif de la symptomatologie négative dans la schizophrénie.

Les symptômes dépressifs comme le retrait social, le ralentissement moteur, l'anhédonie, l'apragmatisme, l'incurie, l'hypomimie et le déficit de l'attention sont cliniquement difficiles à distinguer des symptômes négatifs. Cependant, leur distinction est indispensable afin d'adapter leur prise en charge.

Des études établissent l'absence de corrélation entre certains symptômes dépressifs et négatifs qui rendent possibles la distinction entre les deux (Prosser ES et Al 1987).

2. Intérêt clinique

La description clinique de cette symptomatologie a un intérêt de par la péjoration du pronostic de la maladie et l'impact sur la qualité de vie des patients.

En effet, leur expression est moins spectaculaire que les symptômes positifs mais tout aussi invalidant (Franck N. et Al 2013). De plus, ils persistent plus longtemps et sont plus difficiles à traiter que les autres symptômes de la schizophrénie (Boonstra N et Al 2012).

Le Syndrome Négatif Persistant est une forme clinique de schizophrénie qui a été décrite plus fréquemment chez l'homme avec un pronostic défavorable. Le déficit cognitif, les anomalies cérébrales sont plus marquées et on retrouve une résistance importante aux traitements antipsychotiques (Kirkpatrick B et Al. 2006).

Globalement, ces symptômes négatifs sont associés de façon générale à des troubles cognitifs, une qualité de vie altérée et un pronostic péjoratif (Grover S et Al 2008).

3. Échelles cliniques

Il existe plusieurs échelles pour évaluer les symptômes négatifs. Cependant, celles-ci ont des concepts différents témoignant de la difficulté à les qualifier et à les quantifier.

Néanmoins, plusieurs outils fiables sont validés dans la mesure des symptômes négatifs notamment la SANS (Scale for the Assessment of Negative, Andreasen NC et Al 1982) ; la PANSS dans sa sous-échelle négatif (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay SR et Al 1987) ainsi que la NSA (Negative Symptoms Assessment, AlphsL et Al, 2010).

La BNSS (Brief Negative Symptom Scale, Kirkpatrick B et Al 2011) et la CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms, Forbes C et Al 2010) sont des échelles récentes permettant d'évaluer chacune les cinq sous domaines des signes négatifs. Ce qui leur confèrent une bonne fiabilité inter-cotateur (Kring AM et Al 2013). De plus, ces 2 instruments-ci semblent pouvoir être utilisées plus facilement en pratique clinique quotidienne d'autant qu'ils sont les premiers instruments créés à partir des symptômes négatifs retenus par un consensus en 2006 (Kane JM et Al 2013).

Toutes ces échelles ne prétendent pas distinguer les symptômes négatifs primaires et des symptômes négatifs secondaires. De plus, leur cotation nécessite une hétéro-évaluation.

Pour l'évaluation de la dépression du patient schizophrène, on utilise la CDS qui permet de faire la différence entre les symptômes dépressifs et les symptômes négatifs (Calgary Depression Scale, Addington D et Al, 1993).

La SANS est la plus utilisée tant en clinique qu'en recherche, elle explore la symptomatologie négative de la manière la plus complète et est donc à privilégier. C'est celle qui comporte le plus d'items (25 items) et elle est la plus longue à utiliser (30 minutes). C'est celle aussi qui évalue le plus de domaines (11 domaines).

Domaines des symptômes	SANS	PANSS	CAINS
Affect émoussé	Expression du visage	Affect émoussé	Expression du visage
	Diminution des mouvements spontanés		Expression de la voix
	Manque de gestes expressifs		Gestes expressifs
	Mauvais contact visuel		
	Absence de réponse affective		
	Manque d'inflexions vocales		
	Affect inapproprié		
Alogie	Pauvreté du discours et de son contenu	Manque de spontanéité	Quantité de discours
	Barrages		
	Augmentation de la latence des réponses		
Asociabilité	Intérêt et activité sexuelle	Retrait émotionnel	Motivation pour les retraits de couple et la famille
	Capacité à sentir l'intimité et la proximité	Mauvais contact	Motivation pour les relations amicales et amoureuses
	Relations avec les amis et les pairs	Retrait social passif / apathique	
Avolition	Toilette et hygiène		
	Maintien au travail, à l'école		Motivation pour l'école et le travail
	Anergie physique		Motivation pour les activités récréatives
Anhédonie	Intérêt et activités de loisirs		Fréquence des activités sociales et de loisirs agréables – passé, présent et à venir
Autres	Inattention sociale	Difficulté dans la pensée abstraite	
	Inattention lors des essais de l'état mental	Pensée stéréotypée	

Tableau 2 : Items de la SANS, la PANSS et de la CAINS ; à l'aide de Marder SR et Kirkpatrick B, 2014.

4. Physiopathologie

Plusieurs études, via l'imagerie cérébrale, ont permis de repérer les principaux circuits touchés dans la symptomatologie négative du schizophrène en les comparant avec des schizophrènes dépourvus de symptômes négatifs (Carpentier et al. 1988 ; Kirkpatrick et al 2001, Kaiser et al 2010).

L'hypothèse la plus couramment admise pour distinguer les symptômes négatifs des symptômes positifs est que les premiers seraient en rapport avec un déficit de fonctionnement préfrontal alors que les seconds seraient dus à un hyperfonctionnement dopaminergique sous cortical.

En effet, la voie mésocorticale qui prend son origine des corps cellulaires de l'aire tegmentale ventrale et qui se projette sur les aires du cortex préfrontal (CPF) serait à l'origine des symptômes négatifs. Les branches de cette voie situées dans le cortex préfrontal dorso-latéral régulent la cognition et les fonctions exécutives alors que la partie située dans la voie ventro-médiale du CPF régulent les émotions et les affects (Stahl, 2015).

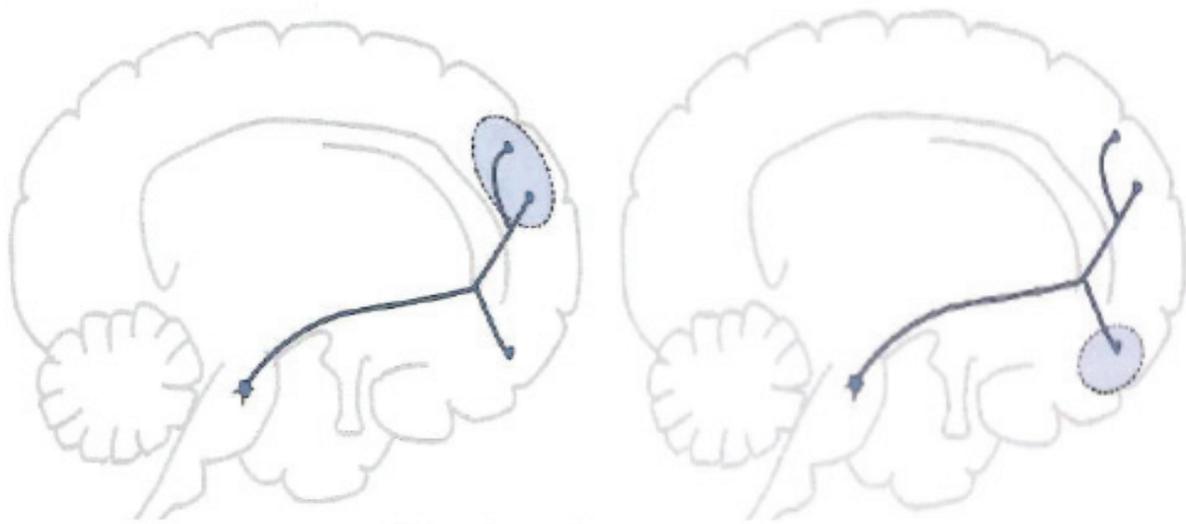


Figure 1 et 2 : Hypoactivité de la voie mésocorticale : vers le cortex préfrontal dorso-latéral impliqué dans les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie (à gauche) et vers le cortex préfrontal ventro-médial impliqué dans les symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie (à droite).

Il s'avère qu'une hypothèse plus précise mette en avant l'impact du striatum qui est une structure permettant d'engager des séquences motrices (partie dorsale) ou mentales (partie ventrale), sous l'influence de régulations exercées en amont (Abi-dargham A et al 2004).

D'un point de vue expérimental, si on lèse les fonctions striatales de façon bilatérale, on provoque un syndrome athymormique dont la description a été rapprochée de celle des schizophrènes déficitaires (Habib M et al 2006).

a) Imagerie structurelle

L'imagerie par résonance magnétique a identifié des diminutions de volume de la substance grise des structures cérébrales de façon bilatérale. L'atteinte volumétrique la plus conséquente

et diffuse est fronto-temporale (Honea et Al 2005) et amygdalo-hippocampique (Fischer BA et al 2012).

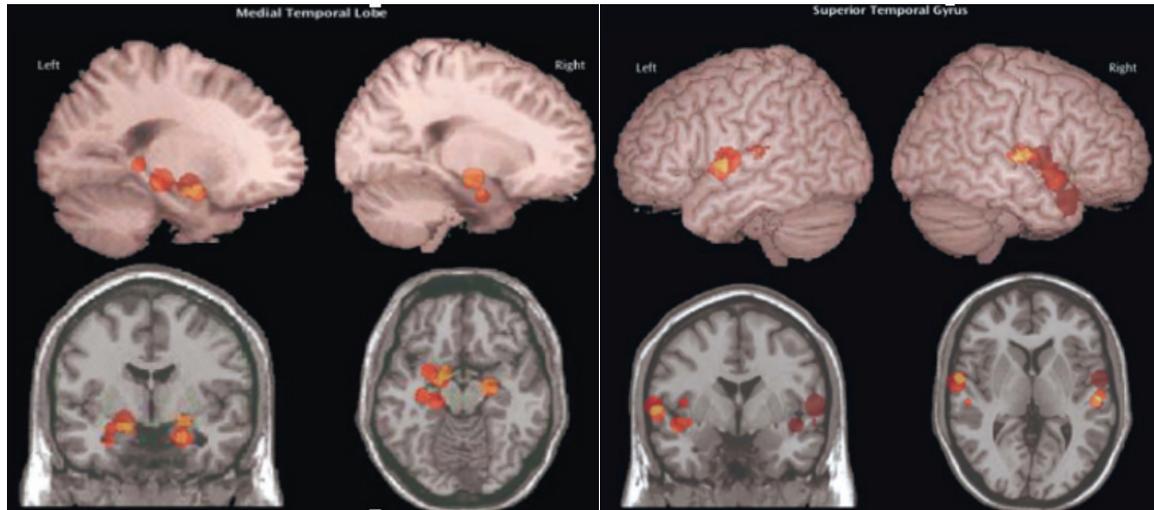


Figure 3 et 4 : Localisation en IRM photométrique des régions temporales médianes et supérieures présentant un déficit volumétrique (incluant le complexe amygdalo-hippocampique) chez les schizophrènes déficitaires.

Elle a permis aussi de montrer une association entre la sévérité des symptômes négatifs mesurés par la PANSS et la diminution de la densité de substance grise cérébrale surtout sur les régions suivantes : les régions préfrontales médiales, la portion subgéniale du cortex cingulaire antérieure, le cortex orbito-frontal, la région préfrontale latérale, les régions péri-sylviennes, temporales inférieures ainsi que sous corticales (Koutsouleris N et al 2008).

L'imagerie par tenseur de diffusion permet d'examiner les perturbations de la substance blanche. En effet, on retrouve une perte de la qualité microstructurale des faisceaux de la substance blanche qui relient ces régions entre elles avec une atteinte latéralisée à droite (Ellison-wright I et al 2009). Les principaux faisceaux impliqués sont les suivants : faisceau unciné gauche, faisceau longitudinal inférieur, faisceau arqué droit et le faisceau longitudinal supérieur droit.

S'ajoute à cela une dysconnectivité plutôt gauche qui est corrélée à la sévérité des symptômes négatifs et ce particulièrement en frontal (Asami T et Al, 2014).

Cette dysconnectivité touche les circuits de la régulation de la motivation et de la récompense qui comprennent l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale, le noyau accumbens et le cortex orbito-frontal médian (Bracht T et Al en 2014).

b) Imagerie fonctionnelle

Les symptômes négatifs ont pu être mis en évidence en imagerie fonctionnelle grâce aux tâches de fonctions exécutives. C'est un réseau associant le cortex préfrontal ventro-latéral et le striatum ventral qui est associé à la symptomatologie négative (Goghari et al 2010).

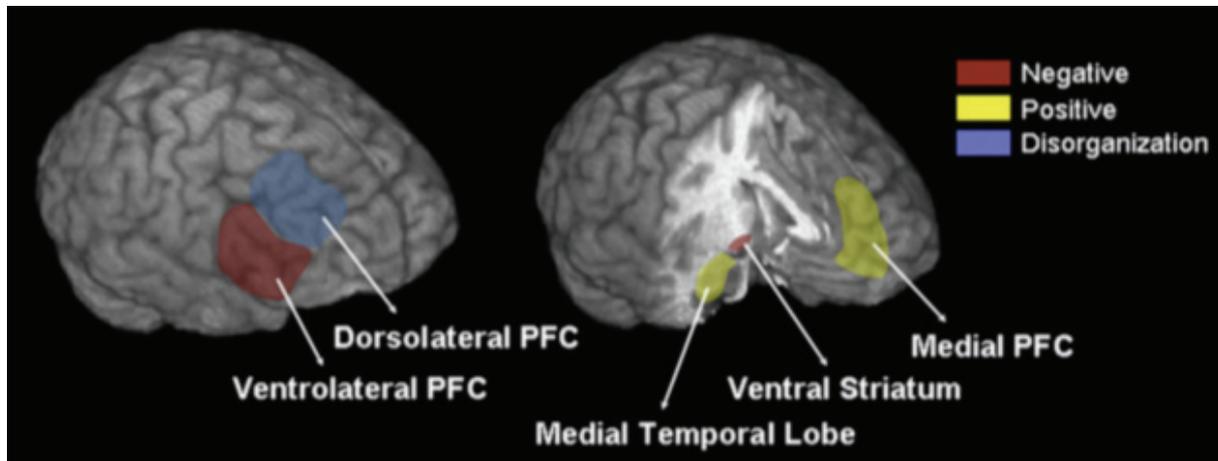


Schéma 3 : Activations cérébrales en IRM fonctionnelle associées aux signes **négatifs** (en rouge) : cortex préfrontal ventro-latéral et du striatum ventral (sans le cortex temporal), **positifs** (en jaune) : cortex préfrontal médian, amygdale, régions hippocampiques et para-hippocampiques, de **désorganisation** (en bleu) : cortex préfrontal dorso-latéral. Le lobe temporal médial inclus l'amygdale, l'hippocampe et le gyrus para hippocampique.

Une association significative a été retrouvée entre les signes négatifs et une diminution de l'activité striatale prédominante à droite lors d'une tâche de mémoire de travail chez les schizophrènes (Ehrlich et al 2012). Cette diminution est majorée dans sa portion ventrale (Juckel G et al 2006).

Sur l'ensemble de ces travaux, il apparaît une asymétrie cérébrale fonctionnelle au repos orientée plutôt à droite pour les patients ayant une symptomatologie négative prédominante alors que les patients ayant une symptomatologie positive dominante ont une asymétrie orientée plutôt à gauche (Ke M et al 2010).

Ce défaut de latéralisation des activités cérébrales associé aux symptômes négatifs pourrait être en rapport avec une connectivité inter-hémisphérique défailante (Mwansisya TE et al, 2013).

c) Apports neurobiologiques

Les bases neurobiologiques des symptômes négatifs ont été modélisées selon une réduction de disponibilité des neurotransmetteurs mono-aminergiques (Winograd-Gurvich, 2006).

- L'hypothèse dopaminergique suggère qu'il existe une hypo-dopaminergie tonique (mésocorticale) associée aux symptômes négatifs et une hyper-dopaminergie phasique (mésolimbique) associée aux symptômes positifs (Goto et Grace, 2017)
- L'hypothèse glutamatergique suggère que l'hypofonctionnement des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA, activés par le glutamate et la glycine) entraînerait un déficit d'inhibition de la voie dopaminergique mésolimbique à l'origine des symptômes positifs ainsi qu'un déficit d'activation des voies dopaminergiques mésocorticales à l'origine des symptômes négatifs et des déficits neurocognitifs (Moghaddam et Al 2012).
- L'hypothèse cholinergique suggère que des dysfonctions dans la transmission du signal acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques ont un impact sur le signal GABAergique, dopaminergique et glutamatergique à l'origine de symptômes négatifs. Cette hypothèse est en lien avec la constatation que les neurones cholinergiques innervent les structures anatomiques impliquées dans la schizophrénie et dans des capacités qui sont altérées tels que l'attention, la mémoire de travail et les comportements motivés (Karam, C. S. et Al 2010).
- L'hypothèse noradrénergique évoque la possibilité d'une hypoactivité du système noradrénergique (Yamamoto et al, 2004)
- L'hypothèse endocrinienne : émet qu'il existe un rôle protecteur des œstrogènes (Hayes, E. et AL 2012) étant donné l'incidence d'apparition plus élevée, et l'âge moyen d'apparition des symptômes négatifs plus bas chez l'homme comparativement aux femmes.

5. Prise en charge

Le traitement des symptômes négatifs est un enjeu majeur pour le pronostic fonctionnel et social du patient.

a) Pharmacologie

(1) Antipsychotiques

Les différentes revues de la littérature ou méta analyses infirment globalement l'hypothèse d'une efficacité des antipsychotiques, toutes générations confondues, sur les symptômes négatifs primaires.

- Antipsychotiques de première génération

Ils sont caractérisés par un blocage massif de la transmission dopaminergique des récepteurs D2, souvent irréversible. Ce blocage va donc réaliser une diminution des symptômes positifs dans le faisceau mésolimbique mais aussi dans le faisceau mésocortical à l'origine d'une majoration des symptômes négatifs (Tsapakis EM et Al 2015).

Ils n'améliorent donc pas les symptômes négatifs primaires, et leur efficacité sur les symptômes négatifs secondaires serait imputable à l'abrasion de la symptomatologie productive (Murphy BP et Al 2006). Certains auteurs, rapportent qu'ils seraient inducteurs de symptômes négatifs secondaires : syndrome extrapyramidal et symptômes dépressifs (Peluso MJ et Al 2012).

A faible dose, le Solian a montré une efficacité significative (Leucht S et Al 2002), qui serait imputable au moins en partie à une amélioration des symptômes négatifs secondaires en particulier grâce à son efficacité sur l'humeur dépressive (Storosum JG et Al 2002).

On retrouve le même constat pour la Clozapine. En effet, son efficacité a été relativisée (Breier A et Al 1994) car celle-ci semble surtout résulter d'une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs secondaires par sa meilleure efficacité anti-productive et la survenue moindre de syndromes extrapyramidaux (Asenjo lobos C et Al 2010).

Malgré une efficacité relative de ces antipsychotiques dans certaines études, il apparaît que beaucoup d'entre elles soient réalisées chez des patients non stabilisés ou avec une symptomatologie encore active (Meltzer HY et Al 1986).

L'utilisation à des posologies faibles de neuroleptiques de première génération seraient pour certains plus efficace que les neuroleptiques de seconde génération même si ceux-ci restent à privilégier de par leur meilleure tolérance (Hasan A et Al 2012).

- Antipsychotiques de seconde génération

Leur blocage sur la transmission dopaminergique est partiel mais plus significatif sur les autres récepteurs mono-aminergiques (sérotoninergique, adrénergiques et cholinergiques) aux posologies usuelles. De plus, leur dissociation sur les récepteurs D2 est rapide. Ces caractéristiques leur confèrent une action antidépressive et pro-cognitive. Leur efficacité reste relative, voire nulle sur les symptômes négatifs (Hartling L et Al 2012).

A noter, que l'on retrouve une inhomogénéité de résultats du fait d'une méthodologie différente sur les études sur les différents neuroleptiques (Davis MC et Al 2014).

Les recommandations PORT (Buchanan RW et Al 2010) rapportent que les antipsychotiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des symptômes négatifs primaires ou persistants.

La WFSBP reconnaît un niveau de preuve A pour l'Amisulpride et de l'Olanzapine, un niveau de preuve B pour la Quetiapine et la Ziprasidone et un niveau de preuve D pour la co-administration d'antidépresseurs en particulier de la Mirtazapine (Hasan A et Al 2012).

(2) *Antidépresseurs*

Leur efficacité sur ces symptômes part de l'hypothèse de leurs actions psychomotrices.

Certains antidépresseurs sont dits psychotoniques ou psychostimulants. Ce qui explique qu'ils peuvent stimuler le tonus psychomoteur de façon précoce, indépendamment de l'action antidépressive. Cela est liée à l'activité pro-dopaminergique et /ou anticholinergique.

Globalement, l'ensemble des études suggère que les antidépresseurs peuvent être considérés comme une stratégie de traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie et améliorer la qualité de vie.

L'ajout d'antidépresseurs aux antipsychotiques est une stratégie thérapeutique fréquemment utilisée dans la prise en charge de ces symptômes. Cette association s'avère modérément bénéfique sur les symptômes négatifs (Séphery AA et al, 2007). Néanmoins, son efficacité est supérieure à un antipsychotique seul ou en association avec un placebo (Rummel C et Al 2005).

Sur plusieurs études, il est rapporté l'efficacité des antidépresseurs suivants en tant que traitements adjuvants : la Fluoxetine, la Trazodone, la Ritanserine, et une absence d'effets bénéfiques pour la Mianserine, la Mirtazapine, la Reboxetine, la Fluvoxamine, la Sertraline, la Paroxetine, et le Citalopram (Singh SP et Al 2010).

Il est à noter qu'il existe des interactions de type induction ou inhibition enzymatique du cytochrome. En effet, l'utilisation de la Paroxetine ou de la Fluoxétine engendre une augmentation du taux plasmatique de la Risperidone et de la Clozapine pouvant augmenter leurs effets secondaires ou leurs efficacités (De Nayer AM, A.-M., 2008).

Comme pour les antipsychotiques, l'ensemble des travaux met en avant la nécessité de distinguer les symptômes négatifs primaires et les symptômes négatifs secondaires (Kirkpatrick B et Al 2006).

La question qui reste en suspens est celle de savoir si l'amélioration des symptômes négatifs est due à l'amélioration des symptômes dépressifs.

(3) *Nouvelles approches pharmacologiques*

Nous décrivons selon les hypothèses de fonctionnement de la schizophrénie, l'impact et l'efficacité de certaines molécules en tant que nouvelles approches pharmacologiques adjuvantes sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie.

Classe thérapeutique	Molécules	Résultats
<i>Hypothèse dopaminergique</i>		
Psychostimulants	D-Amphétamine et des dérivés (Méthylphénidate utilisé dans le TDAH)	Efficace sur l'apathie et l'asthénie mais ne peut conclure une efficacité sur les symptômes négatifs (Lindenmayer JP et Al 2013).
	Modafinil	Efficace sur l'amendement des symptômes négatifs surtout en cas de schizophrénie débutante et pour des posologies de 200 mg/jour (Andrade C et Al 2015). Résultats contradictoires (Bobo WV et Al 2011)
<i>Hypothèse glutamatergique</i>		
Agents glutamatergiques modulant l'activité des récepteurs NMDA	D Cycloserine	Bénéfices doses dépendant (Goff DC et Al 2012).
	Glycine	Efficacité à des doses plus élevées, mais la significativité et la tolérance sont faibles (De Bartolomeis A et Al 2012).
Modulateurs de l'activité des récepteurs NMDA	Sarcosine, N-Acetyl Cystéine et la D serine, modéré	Efficacité à des dosages importants mais augmente les problèmes de tolérance et de sécurité (Singh SP et Al 2011).
Antagoniste de faible affinité non compétitif du récepteur NMDA	Mémantine	Efficacité sur les symptômes négatifs dans certaines études (Krivoy A et Al 2008), mais le résultat est controversé.
Antiépileptique diminuant la libération de glutamate en bloquant les canaux sodiques voltage dépendants sur les neurones présynaptiques	Lamotrigine	Aucune efficacité versus placebo (Goff DC et Al 2007). Par contre, on retrouvait une efficacité si elle était associée à la Clozapine (Tiihonen J et Al 2009).
Récepteurs métabotropiques du glutamate		Aucune amélioration significative des symptômes positifs et négatifs n'a été retrouvée (Stauffer VL et Al 2013).

<i>Hypothèse cholinergique</i>		
Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase	Galantamine Rivastigmine	Efficacité sur les symptômes négatifs (Singh J et Al 2012).
<i>Hypothèse endocrinienne</i>		
Agents hormonaux	Œstradiol	Efficacité sur des patientes (Begemann MJ et Al 2012) mais aussi des patients (Kulkarni J et Al 2011) sur toutes les dimensions de la PANSS.
	Raloxifène : modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes	Efficacité vs placebo sur la réduction des symptômes positifs et négatifs (Sbisa A et Al 2018).
	Prégnenolone : hormone stéroïdienne	Efficacité rapportée (Marx CE et Al 2011).
<u>Autres</u>		
Antibiotique	Minocycline (traitement de l'acné)	Efficacité (Chaudhry IB et Al 2012) probablement lié à des propriétés anti-inflammatoires ainsi que sa capacité à moduler la signalisation glutamatergique via les récepteurs NMDA.
Peptide	Ocytocine : rôle hormonal régulant la lactation et les contractions utérines qui fonctionne comme un neurotransmetteur, joue un rôle dans les comportements sociaux et la cognition sociale (Rilling JK et Al 2014).	Il a été retrouvé chez les schizophrènes ayant des symptômes négatifs sévères, des taux bas d'ocytocine plasmatique et dans le LCR (Sasayama D et al 2012). Une amélioration significative du sous score « symptômes négatifs » de la PANSS (Feifel D et Al 2010). Pourrait être un traitement intéressant.
Anesthésique général	Esketamine : augmente la transmission dopaminergique et glutamatergique dans le CPF.	Efficacité sur les symptômes négatifs (Nunes et al, 2000)

Tableau 3 : Nouvelles approches pharmacologiques selon l'hypothèse de fonctionnement de la schizophrénie.

b) Techniques de stimulation non invasive

La compréhension neurophysiologique des symptômes négatifs a permis d'envisager de nouvelles thérapeutiques notamment de neuromodulation. Leur mécanisme d'action est l'augmentation de l'activité corticale sur le cortex préfrontal pour réduire l'hypo frontalité dans la symptomatologie négative chez le schizophrène.

(1) Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)

Elle est fondée sur les principes de l'électromagnétisme et consiste à induire une stimulation neuronale dans une région cérébrale par l'intermédiaire d'un champ magnétique focalisée (Richieri R. 2015). La stimulation haute fréquence (> ou = 5 Hz) a montré une efficacité sur

les symptômes négatifs (Brunelin J et Al 2010). Une méta-analyse corrobore ce résultat (Shi et al 2014).

(2) *Sismothérapie*

Cette technique est fondée sur les principes de stimulation électrique qui consiste à induire de manière répétée des crises épileptiques contrôlées et de bonnes qualités. Son efficacité est reconnue par son effet antidépresseur connu sur les symptômes négatifs ou sur la diminution des symptômes positifs. Des études ont montré un bénéfice en tant que traitement adjuvant avec une taille d'effet moindre par rapport aux symptômes positifs (Tharyan P et Al 2005). Cependant, elle peut induire des plaintes cognitives réversibles mais tendant à les contre-indiquer pour cibler spécifiquement les symptômes négatifs en l'absence de syndrome dépressif associé (Chanpattana W et Al 2010).

(3) *Stimulation cérébrale profonde*

Cette stimulation consiste à implanter sous anesthésie générale, un générateur électrique d'impulsions reliés à des électrodes implantées dans des structures cérébrales profondes par stéréotaxie (Mallet L. et Al 2006). Cette stimulation de structures profondes a un effet sur les boucles thalamo-corticales et pourrait avoir un intérêt pour le traitement de la schizophrénie et des dysconnectivités thalamo-corticales du cortex préfrontal (Kuhn J et Al 2011). Aucune étude actuelle chez l'homme n'a été réalisée à ce jour, mais chez les animaux, elle montrerait une efficacité potentielle (Perez SM et Al 2013).

(4) *Neuro-feedback*

Cette remédiation neurophysiologique est fondée sur le principe de l'apprentissage par le sujet de la régulation d'une activité cérébrale lorsqu'une information lui est fournie en temps réel par l'intermédiaire notamment d'une mesure EEG (Micoulaud Franchi JA et Al 2015) ou par une imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Fovet T et Al 2015). Aucune étude à ce jour, n'a été réalisée sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie.

(5) *Stimulation du nerf vague*

Cela consiste à implanter sous anesthésie générale, un générateur électrique d'impulsions (en position sous clavier) relié à une électrode stimulant le nerf vague gauche. Sur le plan neurophysiologique, le nerf vague présente une majorité de fibres afférentes (sensorielles) avec de nombreuses projections cérébrales préfrontales (Millet B. 2009). Une étude sur 20 schizophrènes déficitaires avait été réalisée sans aucune efficacité (Hasan A et Al 2015).

c) Psychothérapie

Dans cet arsenal thérapeutique, la psychothérapie a fait ses preuves en tant que traitement adjuvant notamment pour les psychothérapies classiques mais aussi pour les nouvelles approches.

(1) *Psychothérapies classiques*

La remédiation cognitive qui vise à améliorer les déficits cognitifs a montré une efficacité sur l'expressivité des malades (Hodge MA et Al 2010 ; Saba G et Al 2007).

L'entraînement aux habiletés sociales a démontré un effet positif sur le facteur anhédonie – avolition – apathie (Tatsumi E, et Al 2012).

L'art-thérapie a montré son efficacité à la fois sur l'expressivité et l'avolition – apathie des patients schizophrènes (YazdaniM et Al 2007).

Pour ce qui est de la TCC, elle est efficace sur ces mêmes dimensions (Röhrich F et Al 2006 ; Perivoliotis D et Al 2009).

L'ensemble de ces études n'avaient pas pour objectif premier l'amélioration de ces facteurs.

(2) *Les nouvelles psychothérapies :*

Le « loving-kindness meditation » (MEB : « méditation à l'éveil de la bienveillance ») dont le but est d'inciter à un ressenti positif des émotions, aurait une action sur l'émoussement affectif, sur une pratique quotidienne (Johnson DP et Al 2011).

« L'apprentissage à l'anticipation du plaisir » (AAP) se donne pour objectif spécifique de corriger chez le schizophrène cette anhédonie anticipatoire (Favrod J et Al 2010) : les résultats semblent prometteurs. Concernant l'anhédonie chez le schizophrène, on parlerait plus d'anhédonie anticipatoire c'est-à-dire une incapacité à éprouver du plaisir pour des événements futurs que d'une anhédonie consommatoire à savoir une incapacité à éprouver du plaisir sur l'instant. L'anhédonie anticipatoire expliquerait l'amotivation et l'apathie.

Ces études sont réalisées sur de petits échantillons, il semble important de réaliser des essais cliniques utilisant des échelles spécifiques sur l'expressivité et l'anhédonie anticipatoire et tester en adjuvant la psychothérapie.

Pour résumé :

Sur une méta-analyse récente, il a été rapporté une efficacité des antipsychotiques de seconde génération, des antidépresseurs, des médicaments glutamatergiques, de la psychothérapie et des combinaisons d'agents pharmacologiques.

Cependant, aucun effet significatif n'a été trouvé pour les antipsychotiques de première génération et la stimulation cérébrale. De plus, les effets de la plupart des traitements n'étaient pas cliniquement significatifs (Fusar-Poli, 2015).

De ce fait, les nouvelles techniques de neuromodulation semblent être une alternative thérapeutique adjuvante à approfondir.

B. Stimulation transcrânienne à courant continu

1. Principes

La tDCS est une technique de neuromodulation non invasive par l'application d'un courant continu de faible intensité (1 à 2 mA), dispensé de manière continue, par l'intermédiaire de deux électrodes positionnées sur le scalp.



Illustration de la technique de tDCS : deux électrodes conductrices rectangulaires en éponge synthétique de grande taille (7 x 5 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 localisée 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'aides de bandes élastiques spécialement conçues et reliées à un appareil DC stimulator plus (NeuroConn).

2. Mécanisme d'action

La tDCS modifie l'excitabilité cérébrale au moyen d'un faible champ électrique (1-2 mA), induit par l'intermédiaire de 2 électrodes de différentes polarités. On place une anode chargée positivement (électrode active) sur la région cérébrale d'intérêt et la cathode chargée négativement (électrode de référence).

L'anode va induire une diminution du seuil de dépolarisation de la membrane des neurones situés à proximité ce qui entraîne une augmentation de l'excitabilité des neurones. La cathode va faire l'effet inverse (Jacobson L et Al 2012).

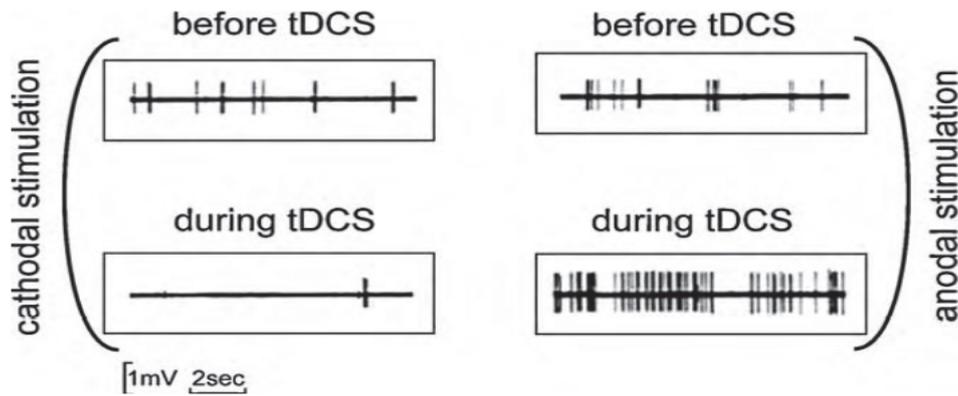


Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation Transcrânienne par courant continu anodique (à droite de la figure) et cathodique (à gauche de la figure), sur la décharge neuronale chez l'animal (d'après Bindman et al 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges en diminuant 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, d'après Utz et al 2010.

Il est estimé que seulement 50% du courant atteint le tissu cérébral, le reste du courant étant perdu à cause de la peau et du crâne.

L'amplitude et la durée de l'effet de la tDCS sur l'excitabilité cérébrale sont déterminées par l'intensité et la durée de la stimulation. La majorité des protocoles utilisés à ce jour utilisent une intensité de 1 à 2 mA avec une durée de stimulation entre 5 et 30 minutes (Nitsche et al. 2008).

Des effets à moyen terme d'une cinquantaine de minutes peuvent être observés à la suite d'une stimulation de 9-13 minutes au niveau du cortex moteur (Nitsche et Al, 2001).

Des études pharmacologiques ont permis de montrer le lien entre ces effets et l'activation des récepteurs NMDA (N-Méthyl D-Aspartate). Ces récepteurs sont activés par le glutamate et impliqués dans la mémoire cellulaire.

Lorsque des agents antagonistes pharmacologiques bloquent les récepteurs NMDA, la tDCS n'a aucun effet alors que les agents agonistes augmenteraient les effets de la tDCS (Nitsche et al 2004)

3. Tolérance et aspects sécuritaires

La tDCS est la procédure la plus documentée sur le plan clinique en psychiatrie en dehors de l'électroconvulsivothérapie. Elle apparaît comme une méthode sûre et bien tolérée qui a fait l'objet de nombreuses recommandations (Antal et al, 2017).

a) Sécurité

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans la littérature et aucune étude ne mentionne l'arrêt de la tDCS pour des raisons de sécurité. Seuls des effets indésirables légers étaient rapportés comme le plus souvent des picotements sous des électrodes, des démangeaisons et une légère fatigue. Ces effets sont les mêmes que ceux décrits dans la littérature chez des sujets sains (Brunoni et al. 2011).

La bonne tolérance et la sécurité de la tDCS ont également été soulignées par une étude menée dans une population d'enfants atteint de schizophrénie à début précoce (Mattai et al, 2011).

L'innocuité de la tDCS lorsqu'elle était appliquée en regard d'une région atteinte de vitiligo chez un patient schizophrène a été démontrée (Shiozawa et al, 2013).

La sécurité de cette intervention doit être confirmée sur des plus grandes populations de patients et un suivi à long terme doit être mené pour vérifier l'absence d'effets indésirables survenant à long terme.

b) Tolérance

La tolérance générale est excellente (Davis et van Koningsbruggen et al 2013). Les risques induits sont largement dépendants des paramètres de mise en œuvre de la stimulation (Peterchev et al 2012). Les paramètres les mieux définies en terme de sureté pour la majorité des auteurs (Utz et al, 2010) sont les suivants : intensité de 1 à 2 mA pendant 20 minutes avec des tailles d'électrodes souvent comprises entre 25 et 35 cm², la densité de courant étant de l'ordre de 343 à 960 C/m² (Bikson et al, 2009).

Les effets indésirables les plus retrouvés sont les suivants : picotements ou démangeaisons sous les électrodes et céphalées modérées (Poreisz et al, 2007). Asthénie et nausée apparaissent fréquemment de façon aspécifique.

Cette bonne tolérance fait que l'adhésion au traitement est excellente (Knotkova et al, 2011).

c) Retentissement cognitif et neuropsychiatrique

De manière générale, les études thérapeutiques n'ont pas mis en évidence d'effet secondaire cognitif péjoratif, y compris par l'utilisation de batterie de tests (Fregni et al 2006).

Plusieurs cas de virage hypomaniaque voire maniaque sont décrits dans des procédures de traitements de la dépression (Arul-Anandam et al 2009). La fréquence de cet effet indésirable est à ce jour non évaluée en terme de prévalence.

d) Populations spécifiques

Chez la personne âgée, de nombreuses études ont été réalisées notamment dans le cadre de processus démentiel. Il ne semble pas y avoir de problème spécifique (Elder et al, 2014).

L'utilisation chez l'enfant est prometteuse notamment chez les 8-12 ans (Andrade et al 2014, Lee et al 2019).

Un seul cas d'utilisation de la tDCS a été rapporté chez la femme enceinte qui s'est révélé efficace et sans effet secondaire (Shenoy et al, 2015).

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			
Sensations de brûlure			
Rougeur au niveau de la peau			
Fatigue			
Trouble de la concentration			
Modification rapide de l'humeur			
Autre (précisez)			

Tableau 4 : Questionnaire d'effets indésirables de la tDCS (traduction du « tDCS Adverse Effects Questionnaire » (Brunoni et al 2012))

4. Apports en médecine

Il existe plusieurs études montrant l'efficacité de la tDCS dans plusieurs maladies psychiatriques et addictologiques.

Indication	Paramètres de stimulation : intensité : 2 mA, surface des électrodes : 35 cm ² , durée : 20 min			Résultats
	Anode	Cathode	Durée des séances	
Psychiatrie				
Schizophrénie	F3	T3P3	10 sessions (2/jour pendant 5 jours)	Réduction des hallucinations auditives (maintien de l'effet sur 3 mois), des symptômes négatifs et généraux. Amélioration de la conscience de la maladie et de la capacité d'apprentissage associatif.
Dépression	F3	F4 ou FP2	10 à 15 séances (1 / jour)	Amélioration de l'humeur, de la mémoire de travail après une séance, des capacités d'inhibition Réduction du biais attentionnel envers les stimuli négatifs
TOC	F3	Nuque	10 (1/jour) voire 20 (2/jour)	Absence d'amélioration de la symptomatologie
Anorexie	F3	F3	10 séances (1 / jour)	Réduction des symptômes, effet maintenu à 1 mois
Addictologie				
Alcool	F4	F3	1 session	Réduction du craving
Cocaïne	F4	F3	5 séances (1/jour)	
Met-amphétamine	F4	FP2	1 séance	
Cannabis	F4	F3	1 séance	
Tabac	F3	F4 / FP2	1 à 5 séances	

Tableau 5 : Synthèse des principaux effets de la tDCS chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques (dans le système EEG 10/20 : F3 : cortex préfrontal dorso-latéral gauche ; F4 : CPFDL droit, T3P3 : région temporo-pariétale gauche ; FP2 : région supra-orbital droite) d'après Tortella G et al, 2015.

On retrouve aussi d'autres champs d'application de la tDCS notamment en neurologie pour les indications suivantes : récupération des accidents vasculaires cérébraux, les douleurs neuropathiques, la maladie de Parkinson, la dystonie, l'épilepsie, la sclérose latérale amyotrophique, les troubles mnésiques, la maladie d'Alzheimer, le Syndrome de Gilles de la Tourette ainsi que les acouphènes en ORL et la fibromyalgie en rhumatologie.

5. Variabilité interindividuelle et perspectives

La réponse à la tDCS semble être variable d'un participant à l'autre. Lopez-Alonso et al en 2014 ont comparé l'effet de la tDCS sur l'excitabilité cortico-spinale et ont démontré que seulement 45% des participants répondaient à la tDCS selon des hypothèses classiques.

La variabilité interindividuelle observée peut être classée en facteurs extrinsèques et intrinsèques. Nous étudierons de plus les perspectives d'optimisation de ces paramètres.

a) Variables d'influence extrinsèques aux patients

La quantité d'énergie délivrée dépend des caractéristiques de l'électrode ainsi que de la stimulation. Ces paramètres agissent sur la variabilité extrinsèque de l'efficacité de la tDCS.

<u>Paramètres</u>	<u>Raisonnement, normes</u>	<u>Améliorations possibles</u>
Électrodes		
Taille	Souvent à 35 cm ² , de grande taille pour diminuer la densité du courant appliqué sur la surface de la peau et éviter les effets secondaires cutanées (Bikson et al, 2016). Diminuer la taille de l'anode tout en gardant la densité du courant stable et augmenter la taille de la cathode a pour effet de diminuer la densité de ce courant à ce site ce qui peut améliorer la réponse à la tDCS dans le domaine moteur (Nitsche MA et al 2007).	<p>« HD-tDCS » : 1 électrode « HD » centrale définit la polarité de la stimulation, entourée de 4 électrodes périphériques disposées en cercle, cette stimulation plus focale peut être appliquée comme la tDCS classique.</p> <p><u>Électrodes adaptées</u> : personnalisation de la géométrie des électrodes pour surmonter la variabilité interindividuelle des effets induits : une des limites importantes de la tDCS pour son usage quotidien (Cancelli et al 2015).</p> <p><u>Petites électrodes</u> : permettaient une modulation de l'excitabilité cortico-spinale plus stable et importante. Une utilisation de plus grandes électrodes sur les régions non pertinentes pourrait avoir un effet inhibiteur sur la région d'intérêt.</p>
Distance entre les électrodes	Selon le montage	<u>Nouveaux appareils</u> : jusqu'à 8 canaux de stimulations, ce qui offre de nombreuses possibilités de positionnement. Cela peut permettre une synergie ou un antagonisme dans la stimulation et donc des applications thérapeutiques intéressantes (Ruffini et al 2014)
Positionnement	Système 10-20, concordance entre les labos, systèmes de neuro-navigation guidée pour cibler. Détermine le chemin du courant dans le cerveau	<u>Couplage à l'EEG</u> pourrait améliorer la technique en la corrélant aux dimensions cliniques tel que cela avait été proposé en rTMS dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (Jin et al 2006). <u>Méthodes de modélisation du parcours du courant entre l'anode et la cathode</u> (Neuling et al 2012).

Stimulation		
Intensité / durée	Souvent inférieure à 2 mA (Bikson et al 2016). A 1mA, on retrouve des changements significatifs (Nitsche et Paulus, 2000).	Si ces 2 paramètres sont majorés (intensité / temps), la corrélation qu'il existe entre ces 2 paramètres n'est plus linéaire et s'inverse (Batsikadze et al., 2013 ; Monte Silva et al, 2013).
Durée	Souvent 20 min La théorie de la méta-plasticité explique qu'au fil du temps, la capacité des cellules à démontrer cette plasticité s'altère (Abraham et al 2008)	Une stimulation de plus longue durée n'augmentait pas nécessairement l'efficacité de la stimulation (Fricke et al. En 2011).
Intervalle entre 2 stimulations	Souvent 1 à 2 fois par jour	Si les stimulations sont répétées et le temps total de stimulation plus long, il est obtenu une meilleure efficacité que des stimulations isolées (Alonzo et al. 2012. ; Reis et al 2009) L'hypothèse sous-jacente est celle d'un effet cumulatif
Temps total de stimulation	Pour l'instant, nous sommes encore sur des schémas de stimulation fixés de façon arbitraire	

Tableau 6 : Paramètres de stimulation : normes et améliorations possibles.

b) Variables d'influence intrinsèque aux patients

Les facteurs intrinsèques impactent l'effet de la stimulation et méritent d'être analysés en vue d'une optimisation. Ils ont été analysés dans plusieurs revues résumées ci-dessous (Krause et al 2014 ; L. M. Li et al 2015 ; Ridding et al 2015).

Facteurs	Ridding et al (2010)	Krause et al (2014)	Li. Et al (2015)
Genre / sexe	Sexe	Genre	
Age	Age		
Exercice	Exercice		
État pré-stimulation et processus métaboliques	Histoire d'activité synaptique Attention	État cérébral Excitabilité régionale préexistante	État de base et capacités neuronales
Différences physiologiques	Génétique	Niveaux hormonaux	
Différences anatomiques et diagnostiques	Pharmacologie		Anatomie Variabilité inhérente aux cerveaux blessés

Tableau 7 : Regroupement des facteurs intrinsèques influençant l'efficacité de la tDCS

Les effets inhibiteurs de la tDCS se maintiendraient plus longtemps pour les femmes que pour les hommes, cela serait lié à une tendance à montrer plus d'inhibition dans la phase lutéale qui est accompagnée d'un niveau de progestérone plus élevés (Smith et al 1999).

L'effet est plus marqué au début chez les jeunes mais dure plus longtemps chez les sujets âgés (Fujiyama et al. 2014).

Le niveau physique a un impact sur les mécanismes de plasticité cérébrale, surtout expliqué par la production du BDNF qui favorise la neurogénèse et la création de nouvelles connexions synaptiques (Hanley et al 2009). De plus, le polymorphisme val66met du gène responsable de la production du BDNF semble être associé à une diminution de l'effet des protocoles de tDCS (Cheeran et al, 2015). Plusieurs substances neuro-actives peuvent avoir un effet significatif sur les processus de plasticité cérébrale et donc sur l'efficacité des protocoles de stimulation (Ziemann et al, 2006).

L'activité cérébrale de base à certaines tâches d'intérêt semble être un prédicteur de la réponse au protocole de stimulation (Benwell et al, 2015).

Les différences anatomiques ont une incidence significative sur les structures qui sont stimulées par un même protocole (Li et al, 2015).

C. Objectif de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs chez des patients atteints de schizophrénie résistants au traitement habituel en utilisant comme critère de jugement principal la SANS, échelle évaluant les symptômes négatifs. Nous faisons l'hypothèse que les patients traités par la 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 »).

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer le maintien des résultats sur 3 mois ;
- d'évaluer l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie générale (PANSS), sur la dépression (CDSS) et sur l'apathie (LARS).
- d'évaluer la tolérance du traitement.

II. Matériels et méthodes

A. Population

Pour ce travail, les patients inclus sont des patients ayant une schizophrénie selon les critères du DSM-IV et présentant des symptômes négatifs résistants aux traitements antipsychotiques.

Ils ont été recrutés à partir de la cohorte du PHRC STICCS du Service de Psychiatrie Universitaire du CHU de Nice (Hôpitaux de jour et de semaine, consultations) ainsi qu'au Centre Hospitalier Sainte Marie (CMP, consultations, Hôpitaux de jour et de semaine).

Les patients retenus ont été inclus entre novembre 2015 et mars 2018.

Ils ont eu une visite d'inclusion V1, une visite à J5 (V6) de la stimulation, une visite à 1 mois (V7) et à 3 mois (V8).

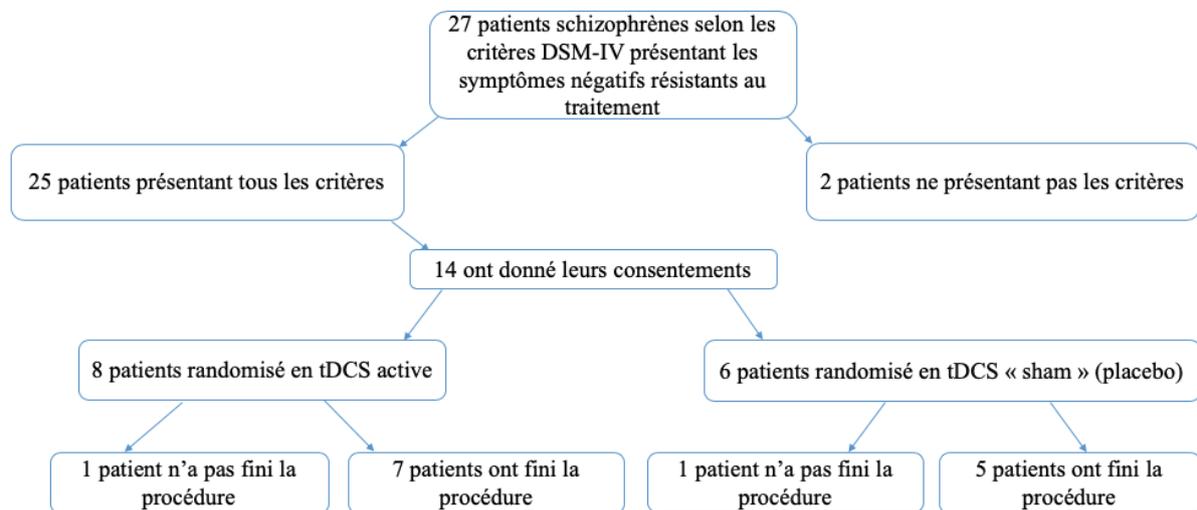


Figure 5 : Distribution de la randomisation des patients

Paramètres	Patients stimulés	Patients placebo	Population totale
Age	32,8 ans	36,8 ans	34,6 ans
Sexe H/F	85,7% H	100% H	91% H
Durée d'évolution de la maladie	21,3 ans	19,6 ans	20,5 ans
Fumeur de cigarette	67%	80%	73%
Fumeur de cannabis	0%	0%	0%

Tableau 8 : Répartition de la population, en moyenne, selon les données cliniques et sociodémographiques.

B. Procédure

1. Cadre légal

a) Aspects éthiques et réglementaires.

La recherche sera conduite dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment les dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé publique, articles L1121-1 et suivants (loi de santé publique du 9 août 2004), la loi informatique et libertés, la déclaration d'Helsinki.

b) Comité de Protection des personnes (CPP)

Avant la mise en œuvre de la recherche, le promoteur soumettra le projet à l'avis du Comité de Protection des Personnes en tant que comité d'éthique et à l'ANSM en tant qu'autorité compétente pour les recherches biomédicales interventionnelles.

c) Information et Consentement des participants :

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et écrit de celle-ci doit être recueilli après qu'elle ait été informée, par l'investigateur lors d'une consultation et après un délai de réflexion suffisant.

2. Plan expérimental

Il s'agit d'un essai thérapeutique contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique (Nice-Montpellier – Nîmes) 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 de deux semaines, une phase de traitement d'une semaine et une phase de suivi de 12 semaines. C'est un projet de recherche biomédicale interventionnelle qui nécessite un dispositif médical permettant la stimulation électrique transcrânienne (tDCS). Ce n'est donc pas un traitement réalisé de façon courante dans le cadre de la prise en charge d'une schizophrénie.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

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 • Être 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 • Être 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 Calgary > 9 • Contre-indication à la pratique de la tDCS : antécédent de pathologie cérébrale, 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 • Épilepsie non équilibrée • Maladie somatique grave non stabilisée • Eczéma aigu au niveau du scalp • Grossesse ou allaitement en cours • Participation simultanée à une autre étude de recherche • Patient sous tutelle, en soins sans consentement et détenus

4. Intervention

a) Installation :

Le patient est installé sur une chaise dans une pièce dédiée à la neurostimulation. Il est expliqué au patient les modalités ainsi que le déroulement des séances afin de le rassurer. La surveillance du patient est continue pour s'assurer du bon déroulement de la séance. On vérifie le bon positionnement des électrodes ainsi que l'absence d'effets indésirables.

b) Matériel et procédure de stimulation :

Il est utilisé un appareil DC-Stimulator plus (NeuroConn). Cet appareil permet de faire une stimulation dite « sham » ou placebo. Durant cette stimulation placebo, le courant est délivré pendant quelques secondes puis arrêté car la plupart des sujets ne ressentent que l'instauration du courant sur une stimulation active. Le dispositif est le même dans les deux cas, que ce soit une stimulation active ou placebo. 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 de stimulation. De plus, il a été montré que la procédure placebo ne provoquait pas de modification neuronale (Gandiga et al, 2006).

Avant de démarrer la séance de stimulation, un code entré dans la machine, génère le mode « actif » ou « sham ». En effet, 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 en rTMS.

c) Électrodes :

Il existe 2 électrodes, l’anode (excitatrice) et la cathode (inhibitrice), placées dans ces éponges imprégnées d’une solution saline pour assurer une bonne conductivité. Celles-ci sont maintenues et placées à l’aide d’une chaussette adaptée.

d) Montage et placement des électrodes :

Le montage est bicéphalique c’est à dire avec 2 électrodes sur le cuir chevelu. Ce montage est plus utilisé que le montage monocéphalique car il a l’avantage de moduler deux régions cérébrales simultanément. En effet, le montage monocéphalique a l’inconvénient de dériver une partie du courant, ce qui est à l’origine d’une perte de son efficacité.

De plus, une étude comparative des différents montages en tDCS a montré que les montages monocéphaliques n’étaient pas plus efficaces qu’une stimulation factice et que les montages bicéphaliques étaient plus efficaces que les monocéphaliques (Mahmoudi et al, 2010)

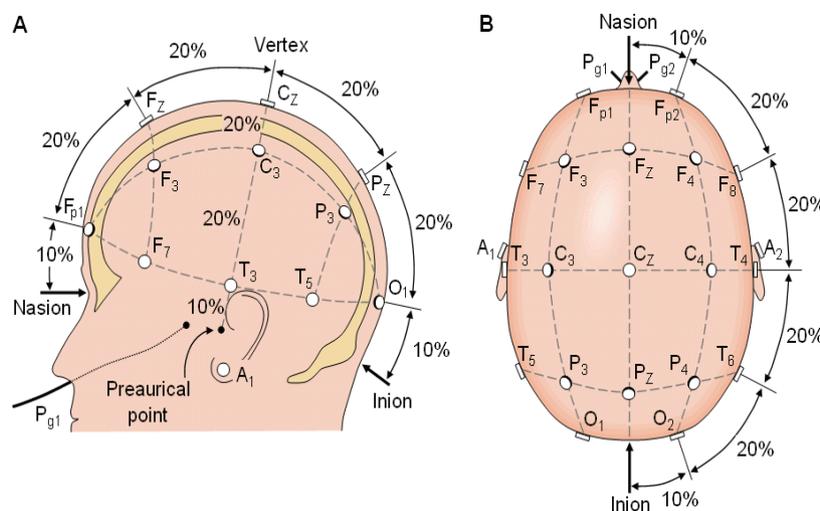


Schéma 4 : Le placement des électrodes est réalisé grâce au système international 10/20 EEG qui est un outil de repérage anatomique des zones cérébrales à stimuler.

e) Cible :

L’anode (excitatrice) est placée en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche localisé par le repère F3 du système international EEG 10/20.

Cette structure est située dans l’aire de Broadmann 46 et a un rôle sur les fonctions exécutives (Goldman-Rakic, 1995), la motivation, la mémoire à très court terme ou la mémoire de travail

qui permet de coordonner les fonctions exécutives (Barbey et al, 2013). Le rôle du CPFDL dans plusieurs fonctions cognitives de haut niveau en fait donc une cible de choix pour les techniques de neuromodulation.

La cathode (inhibitrice) est placée sur la bosse frontale droite (Fp2).

f) Paramètres d'utilisation

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

Il convient de déterminer les paramètres d'utilisation optimaux. Leur détermination reste toujours un axe de recherche.

(1) *Intensité*

Plus que l'intensité du courant en elle-même, le paramètre déterminant est la densité du courant (intensité du courant / surface de l'électrode). Des études ont permis de conclure que l'amplitude de l'effet serait corrélée à l'intensité du courant (Boggio et al, 2006).

Actuellement, les protocoles utilisent des intensités comprises entre 1 et 2 mA par l'intermédiaire d'électrodes de 25 à 35 cm² générant en moyenne des densités de courant entre 0,28 et 0,8mA/cm².

Une intensité constante de 2 mA avec une densité de courant de 0,06 mA/cm² est utilisée dans ce protocole. 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.

Les études précliniques n'ont montré aucun effet lésionnel avec les paramètres utilisés à l'heure actuelle chez l'homme (Brunoni et al, 2012).

(2) *Durée de stimulation*

Elle permet de déterminer la densité de la charge qui sera délivrée au patient. Celle-ci sera de 20 minutes, ce qui correspond à la durée retrouvée dans plusieurs études.

L'amplitude de l'effet semble dépendre de l'intensité de la stimulation mais le maintien dans le temps de l'effet après interruption de la stimulation dépendrait plutôt de la durée d'application du courant (Brunoni et al., 2012).

De plus, les patients présentent une bonne tolérance pour cette durée et la répétition des séances.

(3) *Fréquence*

La répétition d'une deuxième stimulation pendant la période d'effet de la première permet un maintien encore plus prolongé de la modification de la polarisation. Il existe donc un effet cumulatif de l'application des stimulations, ce qui permet un maintien des effets dans le temps. Une stimulation unique ne permet pas de stabiliser l'effet (Monte Silva et al, 2010).

Les schémas de répétition des séances sont très hétérogènes en fonction des études et vont de 5 à 10 séances au total, réparties de manière quotidienne soit 1 à 2 séances par jour.

Le schéma que nous utilisons est celui de Brunelin, celui le plus utilisé dans les études en schizophrénie, soit 2 séances par jour pendant 5 jours.

g) Traitements concomitants

Dans notre étude, les patients inclus ont conservé leurs traitements médicamenteux. 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.

Il semble primordial pour l'avenir de la tDCS dans la schizophrénie de prendre en considération la combinaison avec les traitements pharmacologiques. Il existe peu de données disponibles à ce jour qui se sont penchées sur cette intrication.

NT	Substance	Classe	Effets sur la stimulation	
			Anode	Cathode
Glu	Dextrometorphane	Antagoniste des récepteurs NMDA	Abolit les effets post stimulation	
	D-Cycloserine	Agoniste des récepteurs NMDA	Prolonge la durée d'effet de la stimulation	Pas de modification
GABA	Lorazepam	Modulateur allostérique GABA	Effets retardés, mais prolongés et renforcés	Pas de modification
DA	L-DOPA	Précurseur de la dopamine	Inhibition à la place de l'excitation attendue	Effets renforcés
	Sulpride	Bloque les récepteurs D2	Abolit la neuro-plasticité induite par la tDCS et réduit les effets de la stimulation	
	Pergolide	Agoniste dopaminergique	Pas de modification	Prolongation de la durée de l'effet
Amp	Amphétamine	Inhibiteur compétitif des transporteurs membranaires de la dopamine et des transporteurs membranaires de la norépinephrine	Prolongation de la durée de l'effet facilitateur	
5-HT	Citalopram	Bloque les transporteurs membranaires de la sérotonine	Prolonge la durée des effets facilitateurs	
AcH	Rivastigmine	Inhibiteur de la cholinestérase	Abolit l'effet	Stabilise l'effet
Ion	Carbamazépine	Bloqueurs de canaux voltages dépendants	Abolit la dépolarisation induite	Pas d'impact
	Flumarizine	Bloque les canaux calciques voltage-dépendant		
	Nicotine		Abolit les effets post stimulation	

Tableau 9 : Agents pharmacologiques interagissant avec les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale d'après McLaren et al, 2018 (NT : Système de neurotransmetteur : Glu : Glutamate, DA : Dopamine, Amp : Amphétamine, 5-HT : Sérotonine, AcH : Acétylcholine).

5. Outils d'évaluation

Il est utilisé l'ensemble de ces échelles cliniques pour évaluer la symptomatologie du patient.

a) Échelles cliniques

(1) *Clinical Assessment interview for negative symptoms : CAINS (Kring, 2012)*

Cette échelle évalue les symptômes négatifs selon 3 domaines : le domaine social comprenant la famille et les relations amicales, le domaine professionnel comprenant le travail, l'école et

les engagements privés ainsi que le domaine des loisirs et du temps libre. Elle permet de calculer un score différencié pour les 9 items explorés qui sont cotés de 0 à 4.

(2) *PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale*
(Andreasen, 1989)

C'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.

(3) *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'apathie. 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.

(4) *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, valide l'état du patient de même que le 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.

(5) *Échelle 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.

(6) *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.

(7) *Échelle 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.

b) *Échelles de fonctionnement*

(1) *Échelle globale du fonctionnement (EGF, Axe V du DSM
IV-TR).*

C'est une échelle cotée de 0 à 100 qui permet l'enregistrement du fonctionnement global d'un individu sur l'axe V du DSM IV-TR. Chacun des 10 niveaux de fonctionnement comprend 2 composantes : une relative à la sévérité de la symptomatologie et la seconde relative au fonctionnement. C'est une échelle particulièrement utile pour suivre globalement les progrès techniques des individus au moyen d'une note unique.

(2) *Questionnaire de qualité de vie*

L'échelle de qualité de vie (S-QoL) 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 ».

(3) *Profil des compétences de vie*

La "Life Scale Profile" (LSP), initialement développée par Rosen et al. (1989) validée en Français par Mohr et al., (2004), est une échelle permettant d'évaluer le profil de compétences

de vie du sujet, notamment les patients affectés de schizophrénie. C'est un hétéro-questionnaire basé sur le fonctionnement du patient au cours des 3 derniers mois (hors phase aiguë ou de rechute). Elle permet d'évaluer 5 sous-scores de compétences en vie quotidienne : la sociabilité, la capacité à se gérer, l'observance au traitement, les comportements antisociaux et les comportements étranges.

c) Échelles neuropsychologiques

A titre indicatif, il a été évalué par plusieurs tests, la flexibilité cognitive, les processus d'inhibition, le fonctionnement mnésique, la mémoire de travail et l'efficacité intellectuelle.

6. Déroulement de l'étude

Les patients auront tout d'abord un entretien de pré-inclusion au cours duquel l'étude leur sera expliquée. Les critères d'inclusion et de non inclusion sont vérifiés. Le consentement est recueilli avant de réaliser les évaluations. La visite d'inclusion (V1) est le moment où les différentes évaluations sont réalisées. La première séance de stimulation a lieu dans les 7 jours qui suivent, cela se passe généralement en début de semaine. Le patient reçoit deux séances de stimulation par jour pendant 5 jours soit au total 10 séances. Les patients sont suivis pendant une durée de 1 mois après la dernière séance de stimulation. Les visites ont lieu à l'inclusion V1, à la dernière séance V6, 1 mois plus tard V7 et à 3 mois V8.

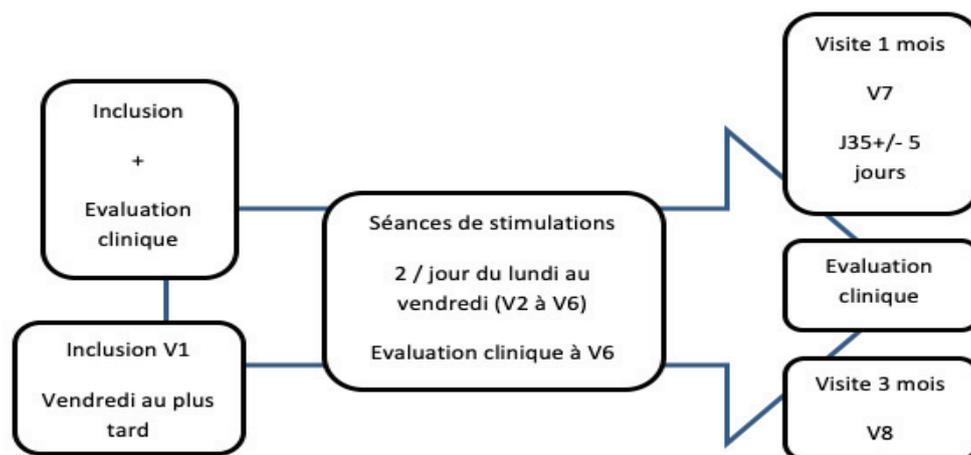


Schéma 5 : Visites de l'étude

	Inclusion	Séances de stimulation (J1 à J5)					1 mois	3 mois
		V2, J1 V1+ 7J max	V3, J2 V2+ 1J	V4 J3+ 1J	V5 J4 + 1J	V6, J5 V5+ 1J		
Information	X							
Recueil du consentement	X							
Vérifications des CI / CNI	X							
Examen clinique	X							
Randomisation	X							
Séances de stimulation (2 séances / visites)		X	X	X	X	X		
Évaluation psychopathologique								
SANS	X					X	X	X
CDSS	X					X	X	X
CAINS	X					X	X	X
PANSS	X					X	X	X
SUMD	X					X	X	X
LARS	X					X	X	X
SAS	X					X	X	X
CGI	X					X	X	X
Évaluation cognitive	X						X	X
Évaluation fonctionnelle								
SQOL	X						X	X
Échelles de compétences de vie	X						X	X
EGF	X						X	X
Mesure de l'intégrité de l'aveugle		X				X		
Mesure tolérance		X				X		
Notification des événements indésirables		X	X	X	X	X	X	X
Recueil des traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X

Résumé : Calendrier des visites

Dans le cahier d'observation, il est recueilli les résultats des différentes évaluations, les données sociodémographiques, la durée d'évolution de la maladie, la durée d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisations antérieures, les traitements antérieurs et actuels ainsi que les prises de toxiques.

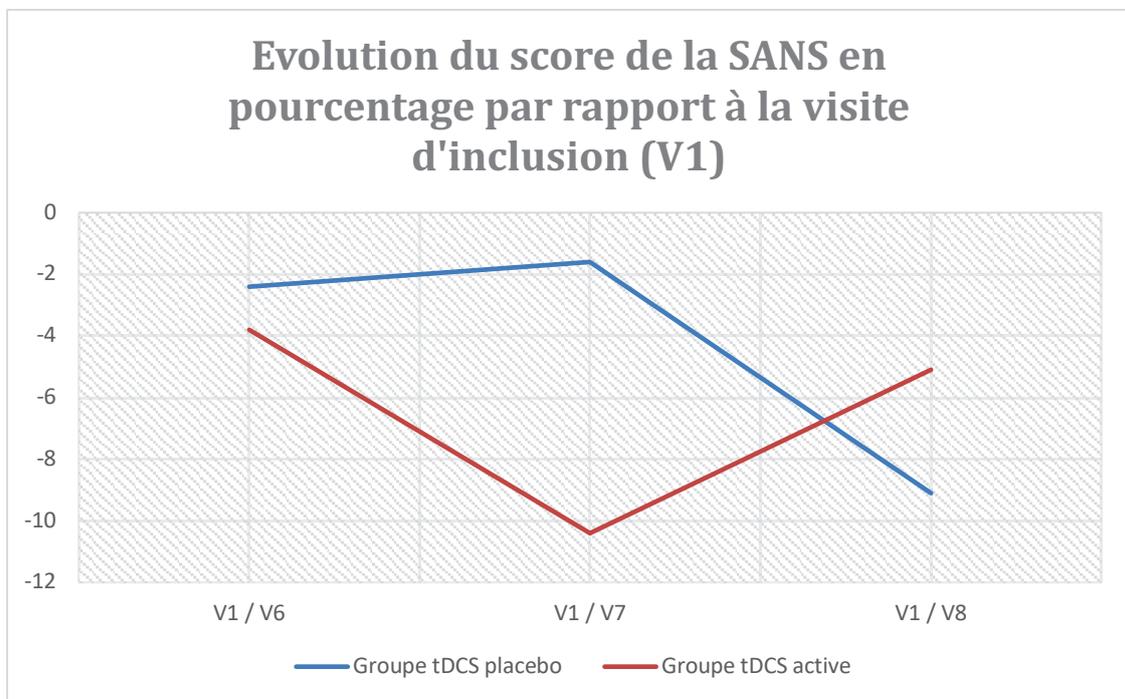
III. Résultats

A. Critère d'évaluation principal : résultats de la SANS

Concernant le critère d'évaluation principal, il a été calculé le pourcentage d'évolution de la SANS entre les différentes visites (V6, V7, V8) par rapport à la visite d'inclusion (V1).

Groupe tDCS	V1/V6	V1/V7	V1/V8
Groupe tDCS active	-3,8%	-10,4%	-5,1%
Groupe tDCS placebo (sham)	-2,4%	-1,6%	-9,1%

Tableau 10 : Évolution de la SANS (en pourcentage) en fonction du groupe (stimulation / placebo) et en fonction des visites (V6, V7, V8) par rapport à la visite d'inclusion (V1).



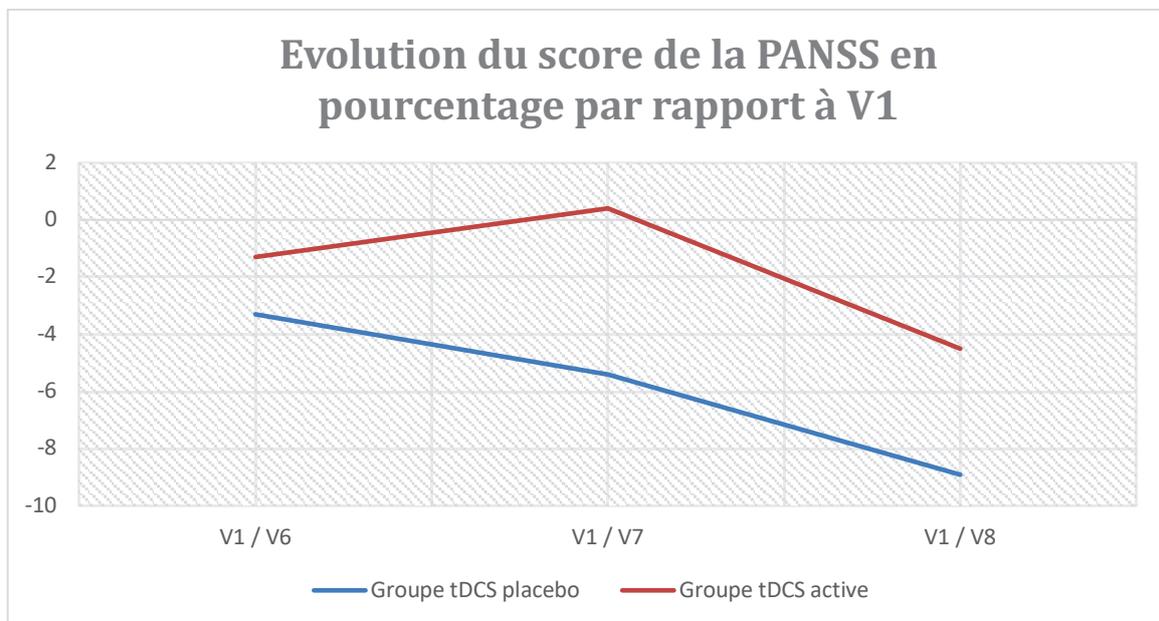
On remarque dans les deux groupes, une diminution de la SANS à n'importe quelle visite par rapport à la visite d'inclusion (V1). Cependant, on note une diminution plus importante dans le groupe tDCS active à V7 (1 mois) par rapport à V1.

A V8 (3 mois), le groupe placebo a une diminution de la SANS plus importante que le groupe tDCS active.

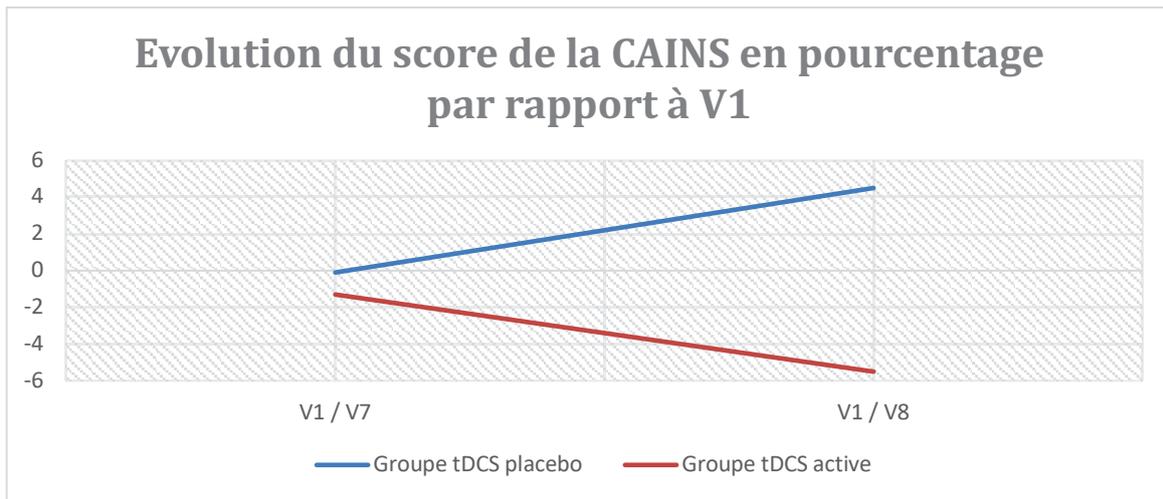
B. Critères d'évaluation secondaires : résultats de la PANSS, de la CAINS et de la LARS

	V1/V6	V1 / V7	V1 / V8
PANSS (20-120)			
Score total (%)	-3,3 vs -1,3	-5,4 vs 0,4	-8,9 vs -4,5
CAINS (MEP / 36 ; EXP / 16)			
Score MEP (%)		-2,8 vs 0	-6,1 vs -0,5
Score EXP (%)		2,5 vs -2,6	15 vs -10,6
Score total (%)		-0,1 vs -1,3	4,5 vs -5,5
LARS (-36 ; + 36)			
Score total (%)	-5,8 vs -0,2	-14,2 vs 0,5	-10,3 vs -9,9

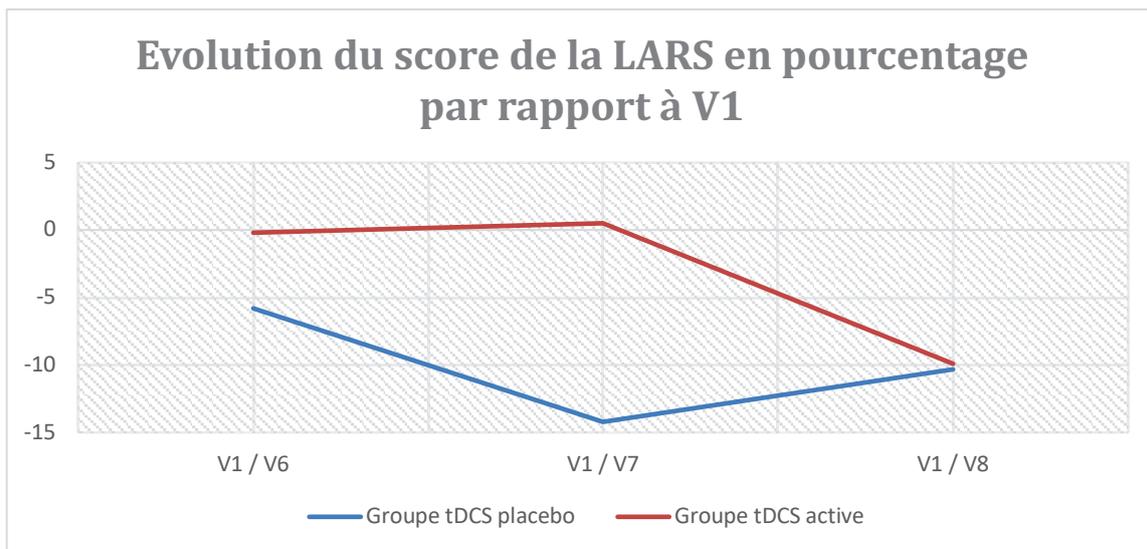
Tableau 11 : Résultats secondaires concernant l'évolution de la PANSS, la CAINS et la LARS selon la stimulation (placebo versus active).



On retrouve des scores de la PANSS supérieurs dans le groupe tDCS active par rapport au groupe placebo quel que soit le moment de la réévaluation. Dans le groupe placebo, on remarque que le score est diminué par rapport à la visite d'inclusion (V1) quel que soit le moment de la réévaluation. Concernant le groupe tDCS active, seule la réévaluation à 1 mois, montre une augmentation du score de la PANSS par rapport à la visite d'inclusion.



Dans le groupe tDCS active, on retrouve une diminution du score de la CAINS par rapport à la visite d'inclusion, que ce soit à 1 mois ou à 3 mois. Au contraire, dans le groupe tDCS placebo, on remarque une augmentation du score de la CAINS que ce soit à 1 mois ou à 3 mois.



Concernant la LARS, on remarque dans le groupe tDCS active, une stabilité des scores à la fin de l'ensemble des stimulations (V6) mais aussi à 1 mois (V7) par rapport à la visite d'inclusion. Ce score diminue à 3 mois (V8) par rapport à la visite d'inclusion.

Pour ce qui est du groupe tDCS placebo, on retrouve une diminution du score plus marquée du score sur l'ensemble des réévaluations par rapport au groupe tDCS active. Cette diminution est encore plus marquée à 1 mois (V1/V7).

La tDCS n'a montré aucun effet indésirable et la tolérance a été bonne, on ne retrouve que quelques légers picotements à la stimulation. Ce constat est fait dans les deux groupes de l'étude.

IV. Discussion et perspectives

Il s'agit d'un travail préliminaire d'un protocole de recherche de plus grande envergure. En effet, il faudra attendre les résultats finaux du protocole de Montpellier pour avoir des résultats statistiquement significatifs sur l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie.

Au cours de la période de recrutement, 12 patients ont été inclus. Seule une femme a été inclus et un seul patient n'a pas réalisé la dernière évaluation à (V3). On note un seul perdu de vue sur ce travail.

Il est important de constater les nombreuses difficultés de recrutement. En effet, de par la symptomatologie déficitaire et du manque de motivation, le travail de recrutement a été un frein à l'engagement des patients. Et ce, d'autant plus que la tDCS est une thérapeutique peu connue et qui peut amener certaines craintes par des croyances erronées. L'étayage familial lorsqu'il était présent, fut une aide précieuse à l'aboutissement et la réalisation de l'entièreté du travail.

Lors de la prise en charge, il a donc été primordial d'insister sur l'innocuité et la bonne tolérance de la technique.

A. Résumé des résultats

L'évaluation du critère d'évolution principale au fil de l'étude est en faveur d'une amélioration des symptômes négatifs grâce à la tDCS. En effet, on remarque une diminution de la SANS dans les 2 groupes (stimulation active et placebo) sur l'ensemble des visites (V6, V7, V8) par rapport à la visite d'inclusion (V1). La diminution de la SANS est plus marquée dans le groupe « stimulation active » que dans le groupe « stimulation placebo » sur les visites V6 et V7 par rapport à V1 (V1/V6 : -3,8% vs -2,4% ; V1/V7 : -10,4% vs -1,6%).

D'autre part, cette différence d'efficacité en faveur du groupe « stimulation active » s'inverse à V8 par rapport à V1 au profit du groupe placebo (V1/V8 : -5,1% vs 9,1%).

Il faut certainement prendre en compte ici, le fait que la stimulation n'ait duré qu'une semaine et qu'il aurait fallu avoir des séances d'entretien comme dans d'autres neuromodulations.

B. Comparaison avec les données de la littérature

La plupart des études retrouvent une efficacité de la tDCS sur la symptomatologie négative évaluée à l'aide de la SANS.

Caractéristiques de l'étude		Paramètres de la tDCS : 2 mA et 20 min			Résultats
Auteurs	Patients	Échelles	Anode / cathode	N sessions / jour	
Brunelin et al 2012	ECR sur 30 patients	AHRS, PANSS	F3 / T3P3	10 (2/jour)	Diminution de 31% des HAV sur le long terme, amélioration des symptômes positifs et négatifs
Palm et al. 2013	1 cas	PANSS	F3FP2	10 (1/jour)	Amélioration des symptômes positifs et négatifs
Fitzgerald et al 2014	ECR sur 24 patients	PANSS, SANS, CDSS	F3 / T3P3	15 séances par jour sur 3 semaines	Aucune amélioration ni sur les HAV ni sur les symptômes positifs et négatifs
Ferruci et al 2014	6 patients en ouvert	PANSS, CAPS	F3FP1 / T3P3	10 (2/jour)	Amélioration des HAV (fréquence – 33%) et des symptômes négatifs (-24%)
Narayanaswamy et al. 2014	1 cas	AHRS, SANS	F3P1 / T3P3	10 (2/jour)	Amélioration durable des HAV et des symptômes négatifs
Palm et al. 2014	ECR sur 20 patients	PANS, SANS	F3FP2	10 (1/jour)	Amélioration des symptômes généraux et négatifs
Gomes et al 2015	ECR sur 15 patients	PANS, CDSS, GAF	F3 / F4	10 (1/jour)	Amélioration des symptômes généraux et négatifs (-45,4% et -29%)
Shiozawa et al 2016	ECR sur 10 patients	PANSS	F3 / F4	10 sessions (2/ jour)	Aucune amélioration sur les symptômes positifs et négatifs
Palm et al 2016	ECR sur 20 patients	SANS, PANSS, CDSS	F3 / FP2		Réduction de la SANS (0,7%) et de la PANSS (22,4%) surtout sur la dimension négative (30,8%)

Tableau 12 : Résultats et paramètres des études mesurant les effets cliniques de la tDCS chez les patients atteints de schizophrénie, à l'aide de Pontillo et al 2018 (ECR : essai contrôlé randomisé ; HAV : hallucinations acoustico-verbales. Système 10/20 : F3 : CPFDL gauche ; FP1 : région supraorbitale gauche ; T3P3 : région temporo-pariétale gauche ; FP2 : région supra-orbitale droite).

Les résultats de notre étude rapportent une pérennisation de l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs jusqu'à 1 mois après la stimulation en utilisant le critère de jugement principal. Ce constat corrèle avec les données de la littérature.

Cependant, l'ensemble des études n'évaluent pas l'effet sur le long terme de la tDCS sur les symptômes négatifs. A contrario, notre étude a permis de faire une évaluation de la symptomatologie négative à distance (à 3 mois) de la stimulation.

En effet, on remarquera une dissipation de l'effet positif sur le long terme de la tDCS sur les symptômes négatifs. Cet aspect est à prendre en compte pour améliorer l'efficacité de la technique. On pourrait donc imaginer des séances de rappel comme dans d'autres neuromodulations.

C. Discussion des données non significatives et divergentes

Il est important de mentionner que dans cette étude, les données ne sont pas significatives et nous donnent uniquement des résultats préliminaires au projet de recherche entrepris au CHU de Montpellier.

On note des résultats qui peuvent paraître contradictoires lorsque l'on compare les résultats principaux de la SANS et des résultats des critères d'évaluation secondaires de la PANSS, de la CAINS et de la LARS. En effet, il faut rappeler ici que les différentes échelles employées dans l'étude n'évaluent pas les mêmes éléments cliniques. Ceci peut expliquer des tendances cliniques convergentes ou divergentes selon l'échelle utilisée par rapport au critère d'évaluation principal.

On remarquera sur la CAINS un net contraste entre le groupe « stimulation placebo » et le groupe « stimulation active ». En effet, on note une diminution du score de la CAINS à 1 et 3 mois dans le groupe « stimulation active ». Cela corrobore les résultats obtenus avec la SANS à 1 mois mais infirme ceux obtenus à 3 mois. Ceci peut s'expliquer par une meilleure fiabilité inter-cotateur convergente et divergente de la CAINS par rapport à la SANS (Forbes C et al 2010).

D. Biais et limites de l'étude

Ces résultats ne permettent pas actuellement de tirer une conclusion statistiquement significative de par les biais et les facteurs de confusion.

- Biais de cotation :

On note un biais de cotation inhérent au fait qu'il y ait eu lors de cette étude 3 cotateurs différents. Et ce, malgré l'utilisation d'échelles spécifiques, validés, il est possible d'avoir une variabilité dans les résultats obtenus. En effet, les échelles PANSS et SANS montrent dans plusieurs études, une grande variabilité dans les résultats.

Cette étude intègre un biais d'évaluation qui ne peut être négligé et qui doit pondérer les résultats obtenus.

- Variabilités d'influence extrinsèques et intrinsèques aux patients

En plus des variabilités extrinsèques aux patients comme la taille et le positionnement des électrodes ainsi que l'ensemble des paramètres de la stimulation (durée, intensité, intervalle entre 2 stimulations), il existe des variables inhérentes aux caractéristiques cliniques du patients :

- Durée d'évolution de la maladie : il est connu que les troubles cognitifs secondaires à des atrophies cortico-sous corticales sont responsables d'évolution sur un mode déficitaire de la maladie. Or notre étude ne comporte pas d'imagerie cérébrale pouvant quantifier l'ampleur des remaniements et lésions cérébrales. Dans notre étude, la moyenne de la durée d'évolution de la maladie était de 20,5 ans sur l'ensemble de la population recruté et de 21,3 sur la population stimulée.
- Dimension thymique : l'intrication entre les symptômes dépressifs et négatifs fait qu'il est compliqué et ce malgré la présence d'échelle de Calgary, d'évaluer uniquement les symptômes négatifs. La tDCS est utilisée à visée antidépressive (Palm et al, 2016) en stimulant la même région que dans notre étude, il ne faut donc pas sous-estimer cet impact reconnu actuellement dans plusieurs études.
- Consommation de toxiques : c'est un facteur important car les troubles liés à l'usage de substance sont plus fréquents dans la population de schizophrènes que dans la population générale. Deux méta-analyses (Potvin et Al. 2006 ; Talamo A, et Al 2006) ont montré que des patients schizophrènes ayant un trouble lié à l'usage de substance auraient moins de symptômes négatifs que ceux n'ayant pas cette comorbidité.

- Il est remarqué également une diminution du craving pour le cannabis (Guillaume et al 2014) et le tabac (Yang LZ et al, 2016) mais on ne connaît pas l'impact du cannabis sur la diminution ou non de l'efficacité de la tDCS.
 - Il a été démontré que la consommation de tabac aurait un impact négatif sur les effets de la tDCS (Brunelin et al, 2015). Dans notre étude, il y avait 73% de fumeur.
 - Ainsi, l'effet de la nicotine sur la plasticité neuronale induite par le tDCS semble être différent chez les patients atteints de schizophrénie.
- Les interactions médicamenteuses avec la tDCS sont des biais non négligeables dans ce travail. Certains semblent être synergique ou antagoniste.
 - Les neuroleptiques augmentent l'excitabilité corticale, il est toujours compliqué aujourd'hui de connaître les interactions précises avec la tDCS
 - Il est possible que certains effets anti-déficitaires attribués aux neuroleptiques atypiques soient liés à une augmentation de la sécrétion de sérotonine par un mécanisme antagoniste 5HT2A et de la sécrétion de dopamine dans le cortex préfrontal avec un rapport de blocage 5HT2/D2 élevé (Mocci et al 2014). D'où une action favorable et synergique avec la tDCS du Risperdal et du Xeplion.
 - A contrario, la Clozapine n'aurait pas les mêmes propriétés antagonistes 5-HT2A que les autres neuroleptiques atypiques et supposerait donc une diminution voire une absence d'action synergique avec la tDCS.
- Activité frontale : une activation corticale intense pendant une séance pourrait modifier les effets des séances de la tDCS (Antal et al 2008). En effet, des effets neuro-modulateurs et neuro-plastiques des techniques de stimulation corticale sont influencés par les activités cognitives ou électro-physiologiques du sujet au moment de la stimulation (Bhandari A et Al 2016). Ce paramètre n'a pas été contrôlé durant l'étude.

E. Perspectives

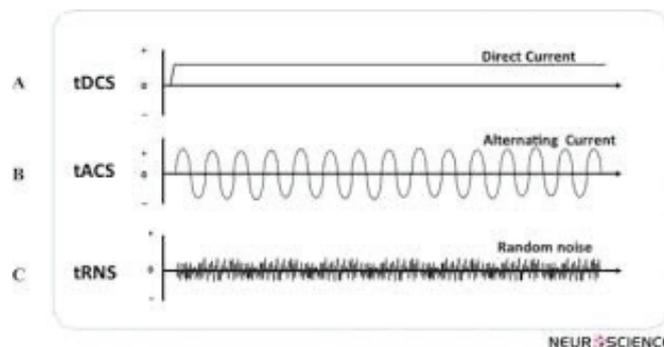
La possibilité de traitement au domicile (Andrade et al, 2013) ou dans le cadre d'une hospitalisation au domicile fait partie des perspectives intéressantes. Cependant, cela nécessite une formation des infirmières à cette technique.

De plus, les nouveaux systèmes permettent de faire du biofeedback dans l'objectif de potentialiser cette méthode.

Cette intervention thérapeutique présente de nombreux avantages. Son coût est plus faible que la rTMS, elle est non invasive et présente peu d'effets indésirables ainsi qu'une bonne tolérance. Sa facilité d'utilisation et son encombrement minime en fait un traitement potentiel utilisable au domicile. Au-delà de son apport thérapeutique, la tDCS est aussi un outil pour comprendre les effets à court et long terme ainsi que des mécanismes neurobiologiques.

Cette intervention pourrait être dans l'arsenal thérapeutique des symptômes négatifs lorsqu'il sera remboursé. Il pourra être proposé en association avec des médicaments, des traitements antipsychotiques mais aussi avec une prise en charge de type Thérapie Cognitive et Comportementale (Sathappan et al, 2018).

A noter qu'il existe aussi d'autres modalités de neuromodulation de type TACS (Stimulation transcrânienne par courant alternatif), tRNS (Stimulation transcrânienne aléatoire) et la HD-tDCS qui pourraient aussi avoir un impact sur la symptomatologie négative dans la schizophrénie.



Modes de stimulation des tES (transcranial Electrical Stimulation)

V. Conclusion

Du fait d'un important retentissement de la symptomatologie négative chez le schizophrène sur le pronostic et d'un échec des thérapeutiques médicamenteuses, la tDCS a connu un nouvel essor ces dernières années.

De nombreuses études montrent l'efficacité de cette neuromodulation dans les pathologies psychiatriques notamment dans la schizophrénie mais aussi dans les troubles thymiques où les données scientifiques mettent en avant des résultats encourageants.

Les thérapeutiques conventionnelles ont montré pour la plupart une efficacité relative voire nulle.

Dans ce contexte, ce travail s'est intéressé à l'efficacité de la tDCS sur la symptomatologie négative dans la schizophrénie.

Les résultats obtenus, bien qu'hétérogènes semblent intéressants à explorer. Du fait d'une cohorte de petite taille, aucune conclusion statistiquement significative ne peut être émise à l'issue de ce travail. Mais il tend à mettre en évidence une efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs à court terme. Il faudra attendre la fin de l'étude STICCS pour avoir des résultats concluants.

L'amélioration et l'optimisation progressive de la technique pourrait permettre à la tDCS de faire partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement des symptômes négatifs chez le schizophrène.

Sur le plan clinique, ce travail de recherche m'a permis de développer mes connaissances cliniques la symptomatologie négative chez le schizophrène mais aussi sur les techniques thérapeutiques de neuromodulation.

VI. Références bibliographiques

- Abi-dargham A, Gil R, Krystal J, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia : confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 ;155(6):761-7.
- Abraham WC. Metaplasticity : tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2008 ;9(5):387.
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia : the Calgary Depression Scale. *br J Psychiatry Suppl* 1993(22):39-44.
- Adida M, Azorin JM, Belzeaux R, Fakra E. [Negative symptoms : clinical and psychometric aspects]. *Encephale*. 2015;41(6 Suppl 1):6S15-7.
- AlphsL, MorlockR, CoonC, vanWilligenburgA, PanagidesJ. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument : A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following brief Training. *Psychiatry (Edgmont)* 2010 ; 7(7):26-32.
- Alonzo A, Brassil J, Taylor JL, Martin D, Loo CK. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul*. 2012 ;5(3) :208-213.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5e éd.). Arlington, VA : American Psychiatric Publishing. [SEP]
- Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015 ; 60:14-21.
- Andrade AC, Magnavita GM, Allegro JV, Neto CE, Lucena Rde C, Fregni F. Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged 5 to 12 years. *J Child Neurol*. 2014 ;29(10):1360-5.
- Andrade C. Transcranial direct current stimulation for refractory auditory hallucinations in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2013 ;74(11):e1054-8.
- Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, et al. Positive and negative symptoms of schizophrenia : past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994 ; 384:51-9
- Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39(7):789-94.
- Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;(7):49-58.
- Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation : Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017 ; 128(9):1774-1809.
- Arul-anandam AP, Loo C, Mitchell P. Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT*. 2010 ; 26(1):68-9.

- Asami T, Hyuk lee S, Bouix S, et al. Cerebral white matter abnormalities and their associations with negative but not positive symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014 ; 222(1-2):52-9.
- Asenjo lobos C, Komossa K, Rummel-kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11) : CD006633.
- Bhandari A, Radhu N, Farzan F, et al. A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2016 ; 127(8):2834-45.
- Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex.* 2013 ; 49(5) : 1195-205.
- Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol (Lond).* 2013 ;591(7):1987-2000.
- Benwell CS, Learmonth G, Miniussi C, Harvey M, Thut G. Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance : Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex.* 2015 ; 69:152-65.
- Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2009 ;120(6):1033-4.
- Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation : Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016 ; 9(5):641-61.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. 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. *Journal of Physiology.*1964. 172, 369–382.
- Bobo WV, Woodward ND, Sim MY, Jayathilake K, Meltzer HY. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):106-13.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;249(1):31-8.
- Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):12-9.
- Bracht T, Horn H, Strik W, et al. White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;153(1-3):136-42.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(1):20-6.
- Brunelin J, Hasan A, Haesebaert F, Nitsche MA, Poulet E. Nicotine Smoking Prevents the Effects of Frontotemporal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Hallucinating Patients With Schizophrenia. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1225-7.

- Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 ;169(7):719-24.
- Brunelin J, Poulet E, bor J, Rivet A, Eche J, d'Amato T, et al. Transcranial magnetic stimulation (rTMS) and negative symptoms of schizophrenia. *Annales Médico-Psychologiques* 2010;168:422-27.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 ; 14(8):1133-45.
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. 2012 ; 5(3):175-195.
- Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia : an overview. *Schizophr Bull*. 2007 ; 33(4):1013-22.
- Cancelli A, Cottone C, Di giorgio M, Carducci F, Tecchio F. Personalizing the Electrode to Neuromodulate an Extended Cortical Region. *Brain Stimul*. 2015 ; 8(3):555-60.
- Chanpattana W, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia : prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J ECT*. 2010 ; 26(4):289-98.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non deficit forms of schizophrenia : the concept. *Am J Psychiatry*. 1988 ; 145(5):578-83.
- Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia : a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2012 ; 26(9):1185-93.
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol (Lond)*. 2008 ; 586(23):5717-25.
- Cho SJ, Yook K, Kim B, et al. Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: a randomized controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 ; 35(1):208-11.
- Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms : current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 ; 24(5):788-99.
- Davis NJ, Van koningsbruggen MG. "Non-invasive" brain stimulation is not non-invasive. *Front Syst Neurosci*. 2013 ; 7:76.
- De bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Eur J Pharmacol*. 2012 ; 682(1-3):1-11.
- De Nayer AM, A.-M. ; Domken, A.-M. ; Dubois, V. ; Gillain, b. ; Delatte, b. ; Floris, M. ; Mallet, L et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008 ;13(7).

- Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation : treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias ? *Alzheimers Res Ther.* 2014 ; 6(9):74.
- Ellison-wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 ;108(1-3):3-10.
- Ehrlich S, Yendiki A, Greve DN, et al. Striatal function in relation to negative symptoms in schizophrenia. *Psychol Med.* 2012 ; 42(2):267-82.
- Favrod J, Giuliani F, Ernst F, Bonsack C. Anticipatory pleasure skills training : a new intervention to reduce anhedonia in schizophrenia. *Perspect Psychiatr Care.* 2010 ; 46(3):171-81.
- Ferrucci R, Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS) : motor control, cognition, learning and emotions. *Neuroimage.* 2014 ; 85 Pt 3:918-23.
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, et al. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2010 ; 68(7):678-80.
- Fischer BA, Keller WR, Arango C, et al. Cortical structural abnormalities in deficit versus nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 ; 136(1-3):51-4.
- Fitzgerald PB, Mcqueen S, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimul.* 2014;7(6):813-6.
- Forbes C, Blanchard JJ, Bennett M, Horan WP, Kring A, Gur R. Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res.* 2010;124(1-3):36-42.
- Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):693-709.
- Fovet T, Jardri R, Linden D. Current Issues in the Use of fMRI- based Neurofeedback to Relieve Psychiatric Symptoms. *Curr Pharm Des* 2015;21:3384-94.
- Franck N. Clinique de la schizophrénie. *Encyclopédie médico- chirurgicale* 2013;10
- Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(8):482-4.
- Fricke K, Seeber AA, Thirugnanasambandam N, Paulus W, Nitsche MA, Rothwell JC. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2011;105(3):1141-9.
- Fujiyama H, Hyde J, Hinder MR, et al. Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:115.
- Fusar-poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):892-9.

- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):845-50.
- Gomes JS, Shiozawa P, Dias AM, et al. Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Brain Stimul.* 2015;8(5):989-91.
- Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):936-41.
- Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):582-9.
- Goghari VM, Sponheim SR, Mac Donald AW 3rd. The functional neuroanatomy of symptoms dimensions in schizophrenia : a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34: 468-486
- Goldman-rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(24):13473-80.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):220-7.
- Grover S, Kulhara P. Deficit schizophrenia: Concept and validity. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(1):61-6.
- Guillaume, S. « tDCS dans le traitement des addictions : quelles perspectives ? » *European Psychiatry*, Hors-série – 6^{ème} Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2014, 29 ; n°8, Supplément (novembre 2014) : 668-69. Doi :10.1016/j.eurpsy.2014.09.066.
- Habib M. Neurologie de l'action et de la motivation: de l'athymormie à l'hyperactivité. *Encephale* 2006;32:S10-24.
- Hanley CJ, Tommerdahl M, Mcgonigle DJ. Stimulating somatosensory psychophysics: a double-blind, sham-controlled study of the neurobiological mechanisms of tDCS. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:400.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-78.
- Hasan A, Wolff-menzler C, Pfeiffer S, et al. Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(7):589-600.
- Hayes, E., Gavrilidis, E., & Kulkarni, J. The role of oestrogen and other hormones in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012;Article ID 540273;doi10.1155/2012/540273
- Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(5):686-90.

- Hodge MA, Siciliano D, Withey P, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):419-27.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* 2005;162(12):2233-45.
- Horan WP, Kring AM, Gur RE, Reise SP, Blanchard JJ. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res.* 2011;132(2-3):140-5.
- Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res.* 2012;216(1):1-10.
- Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(3):556-61.
- Johnson DP, Penn DL, Fredrickson BL, et al. A pilot study of loving-kindness meditation for the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):137-40.
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage.* 2006;29(2):409-16.
- Kane JM. Tools to assess negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):e12.
- Karam, C. S., Ballon, J. S., Bivens, N. M., Freyberg, Z., Girgis, R. R., Lizardi-Ortiz, J. E., & Javitch, J. A. Signaling pathways in schizophrenia: emerging targets and therapeutic strategies. *Trends in Pharmacological Sciences* 2010;31(8):381-390.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
- Ke M, Zou R, Shen H, et al. Bilateral functional asymmetry disparity in positive and negative schizophrenia revealed by resting-state fMRI. *Psychiatry Res.* 2010;182(1):30-9.
- Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M, et al. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage.* 2008;39(4):1600-12.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214-9.
- Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300-5.
- Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:25.
- Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry.* 2013;170(2):165-72.
- Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine

to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(2):117-21.

Kuhn J, Bodatsch M, Sturm V, et al. [Deep brain stimulation in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011;79(11):632-41.

Kulkarni J, De castella A, Headey B, et al. Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy?. *Schizophr Res.* 2011;125(2-3):278-83.

Lapasset JA, Silverstein SM. [Cognitive rehabilitation of schizophrenia: a pragmatic approach of the integration process to battle against refractory symptoms]. *Sante Ment Que.* 2004;29(2):89-116.

Liemburg E, Castelein S, Stewart R, et al. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res.* 2013 ; 47(6):718-25.

Li LM, Uehara K, Hanakawa T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Front Cell Neurosci.* 2015 ; 9:181.

Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia : challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res.* 2013;147(2-3):241-52.

Lee JC, Kenney-jung DL, Blacker CJ, Doruk camsari D, Lewis CP. Transcranial Direct Current Stimulation in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019 ; 28(1):61-78.

Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 ; 128(1):56-92.

Leucht S, Pitschel-walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2002 ; 159(2):180-90.

López-alonso V, Fernández-del-olmo M, Costantini A, Gonzalez-henriquez JJ, Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2015 ; 126(12):2342-7.

Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 ; 24(5):737-43.

Mattai A, Miller R, Weisinger B, et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimul.* 2011 ; 4(4):275-80.

McLaren ME, Nissim NR, Woods AJ. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation : A brief review. *Brain Stimul.* 2018;11(1):52-58.

Mahmoudi H, Borhani haghghi A, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disabil Rehabil.* 2011;33(15-16):1383-8.

Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ. The effect of neuroleptics and other psychotropic drugs on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1986;6(6):329-38.

Micoulaud Franchi JA, Daudet C. Neurofeedback par élec- troencéphalographie en

psychiatrie : remédiation neurophysio- logique. Encyclopédie Médico Chirugicale – Psychiatrie. Paris : Elsevier Masson ; SAS; 2015.

Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):645-92.

Millet B. [Electrostimulation techniques in treatment for severe depression]. *Encephale.* 2009;35 Suppl 7:S325-9.

Mocci G, Jiménez-sánchez L, Adell A, Cortés R, Artigas F. Expression of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex pyramidal neurons projecting to nucleus accumbens. Potential relevance for atypical antipsychotic action. *Neuropharmacology.* 2014;79:49-58.

Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):4-15.

Murphy, b. P., Chung, Y. C., Park, T. W., & McGorry, P. D. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research* 2006;88(1):5-25.

Mwansisya TE, Wang Z, Tao H, et al. The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:144-50.

Narayanaswamy JC, Shivakumar V, Bose A, Agarwal SM, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Sustained improvement of negative symptoms in schizophrenia with add-on tDCS: a case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014;8(3):135-6.

Neuling T, Wagner S, Wolters CH, Zaehle T, Herrmann CS. Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Front Psychiatry.* 2012;3:83.

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Pascual Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1 (3), 206-223. Doi : 10.1016/j.brs.2008.06.004

Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2007;97(4):3109-17.

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-Cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29 (8)

Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol (Lond).* 2000;527 Pt 3:633-9.

Nitsche, M.A., Paulus W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57.

Nunes MV, Adelino MPM, Ajub E, Quarantini LC, Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia - A case series. *Schizophr Res.* 2018;202:394-396.

- Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):681-694.
- Palm U, Keeser D, Hasan A, et al. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1253-61.
- Peluso, M. J., Lewis, S. W., Barnes, T. R., & Jones, P. b. Extrapyrarnidal motor side-effects of first-and second-gene- ration antipsychotic drugs. *The british Journal of Psychiatry* 2012;200(5):387-92.
- Perez SM, Shah A, Asher A, Lodge DJ. Hippocampal deep brain stimulation reverses physiological and behavioural deficits in a rodent model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(6):1331-9.
- Perivoliotis D, Cather C. Cognitive behavioral therapy of negative symptoms. *J Clin Psychol.* 2009 ; 65(8):815-30.
- Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose : definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimul.* 2012 ; 5(4):435-53.
- Pontillo M, Costanzo F, Menghini D, et al. Use of Transcranial Direct Stimulation in the Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia. *Clin EEG Neurosci.* 2018 ; 49(1):18-26.
- Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007 ; 72(4-6):208-14.
- Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med.* 2006 ;36(4):431-40.
- Pringuey, D., Paquin, N., Cherikh, F., Giordana, B., Belzeaux, R., Cermolacce, M., ... Azorin, J.-M. (2015). Les symptômes négatifs de la schizophrénie : aspects historiques. *L'Encéphale*, 41(6), 6S3–6S8. doi:10.1016/s0013-7006(16)30002-1
- Prosser ES, Csernansky JG. Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1987 ; 175(2) :100-5.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 ; 106(5):1590-5.
- Richieri R. Stimulation magnétique transcrânnienne répétée. In: Vion-Dury J, balzani C, Micoulaud Franchi JA, editors. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie Paris* : Elsevier-Masson ; 2015. p. 165-79.
- Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol (Lond).* 2010;588(Pt 13):2291-304.
- Rilling JK, Demarco AC, Hackett PD, et al. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;39:237-48.
- Röhricht F, Priebe S. Effect of body-oriented psychological therapy on negative symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2006;36(5):669-78.

- Ruffini G, Fox MD, Ripolles O, Miranda PC, Pascual-leone A. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *Neuroimage*. 2014;89:216-25.
- Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2005;80(1):85-97.
- Saba G, Mékaoui L, Leboyer M, Schürhoff F. Patients' health literacy in psychotic disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):511-7.
- Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, et al. Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):201-6.
- Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 ; 89:347-360.
- Sbisa A, Van den buuse M, Gogos A. The effect of estrogenic compounds on psychosis-like behaviour in female rats. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193853.
- Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):604-10.
- Shenoy S, Bose A, Chhabra H, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for auditory verbal hallucinations in schizophrenia during pregnancy: a case report. *Brain Stimul*. 2015;8(1):163-4.
- Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia : a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2014 ;215(3):505-13.
- Shiozawa P, Da silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: a case study. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):374-5.
- Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 ; 17(9):1443-52.
- Shiozawa P, Gomes JS, Ducos DV, et al. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the prefrontal cortex combined with cognitive training for treating schizophrenia: a sham-controlled randomized clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016;38(3):175-177.
- Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007967.
- Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(10):859-85.
- Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol*. 2002;51(5):599-603.

- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):579-84.
- Stahl - Psychopharmacologie essentielle - Bases neuroscientifiques et applications pratiques, 4e édition, 2015
- Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, et al. Pomaglumedad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):434-41.
- Storosum JG, Elferink AJ, Van zwieten BJ, Van strik R, Hoogendijk WJ, Broekmans AW. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients?. *Schizophr Bull*. 2002;28(2):193-201.
- Talamo A, Centorrino F, Tondo L. Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res*. 2006;86(1-3):251-5.
- Tatsumi E, Yotsumoto K, Effects of occupational therapy on hospitalized chronic schizophrenia patients with severe negative symptoms. *Kobe J Med Sci*. 2012;57(4):E145-54.
- Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000076.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):10-4.
- Tortella G, Casati R, Aparicio LV, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):88-102.
- Tsapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. *Pharmacol Ther*. 2015;153:135-47.
- Utz K., Dimova V., Oppenländer K., Kerkhoff G. 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*. 2010.48, 2789-2810
- Winograd-gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiou-karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. 2006;70(4-6):312-21.
- Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(5):913-22.
- Yang LZ, Yang Z, Zhang X. Non-invasive Brain Stimulation for the Treatment of Nicotine Addiction: Potential and Challenges. *Neurosci Bull*. 2016;32(6):550-556.
- Yazdani M, Michaelib, PahlavanzadehS, FarzanA. The effect of occupational therapy on negative symptoms of schizophrenia. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2007;12:86-90.
- Ziemann U, Meintzschel F, Korchounov A, Ilić TV. Pharmacological modulation of plasticity in the human motor cortex. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006 ; 20(2):243-51.

VII. Annexes

Annexe 1 : 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 2 : 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 3 : 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	

Organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p.ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, viste amis etc.)	-2
--	----

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

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

Moins d'une fois/semaine	1	<input type="text"/>
1 ou plusieurs fois/semaine	0	<input type="text"/>
Regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1	<input type="text"/>

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	

Sous échelles		Scores										
Activités de la vie quotidienne	AVQ	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Centres d'intérêt	INT	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Prise d'initiative	INI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Intérêt pour la nouveauté	INO	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Efforts volontaires	EV	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Intensité des émotions	IE	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Inquiétude	I	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Vie sociale	VS	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Capacité d'autocritique	CA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Score total		/36										

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci dessous

Facteurs et formules de calcul		Scores										
Curiosité intellectuelle (INT+INO+EV+VS)/4	CI	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Implication émotionnelle (IE+I)/2	IEMO	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Activité et prise d'initiative (AVQ+INI)/2	API	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
Capacités d'autocritique (CA)	CA	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		

	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

VIII. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

IX. Résumé

La schizophrénie est une pathologie fréquente et invalidante. Cliniquement, cette maladie présente plusieurs dimensions dont la dimension négative. Cette dimension très handicapante pour le patient est souvent réfractaire aux traitements médicamenteux. La mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques pour diminuer ces symptômes réfractaires est donc un enjeu majeur pour les décennies à venir.

La Stimulation Transcrânienne par courant continue (tDCS) fait partie de ces techniques qui connaissent un nouvel essor, notamment dans les pathologies psychiatriques. Cette étude propose de se pencher sur l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs dans la schizophrénie.

Dans cette étude, 12 patients schizophrènes déficitaires ont été inclus en double aveugle versus placebo. 7 patients ont bénéficié d'une cure de tDCS au niveau du CPFDL gauche sur 10 séances réparties sur 5 jours. L'ensemble des patients ont été évalués avant et après la cure, et suivis à 1 mois et 3 mois.

Les résultats observés ne permettent pas d'avoir un résultat statistiquement significatif du fait du manque de puissance. Malgré les limites de cette étude, on en dégage une tendance clinique en faveur d'une amélioration clinique des symptômes négatifs de certains patients.

En effet, il est apparu une diminution de la SANS plus marquée dans le groupe « stimulation active » que dans le groupe « stimulation placebo » sur les visites à 1 semaine (V6) et à 1 mois (V7) par rapport à la visite d'inclusion (V1) (V1/V6 : -3,8% vs -2,4% ; V1/V7 : -10,4% vs -1,6%). Ces résultats constituent un argument en faveur de notre hypothèse selon laquelle la tDCS permet une amélioration des symptômes négatifs en thérapeutique adjuvante.

Néanmoins, cette différence d'efficacité en faveur du groupe « stimulation active » s'inverse à V8 par rapport à V1 au profit du groupe « stimulation placebo » (V1/V8 : -5,1% vs 9,1%).

D'une part, plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques aux patients peuvent rentrer en jeu dans l'interprétation des résultats. D'autre part, l'effet thérapeutique constaté après la cure semble s'être dissipé à 3 mois. Il serait donc intéressant de pérenniser l'effet de la tDCS par des séances d'entretien.

Ces observations permettent de nous donner des résultats préliminaires encourageants et d'envisager dans un futur proche de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des symptômes négatifs dans la schizophrénie.