



**HAL**  
open science

# Évolution de la symptomatologie négative chez les patients schizophrènes hospitalisés

Damien Degezelle

► **To cite this version:**

Damien Degezelle. Évolution de la symptomatologie négative chez les patients schizophrènes hospitalisés. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02388665

**HAL Id: dumas-02388665**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02388665>**

Submitted on 2 Dec 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.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

ANNEE 2019

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

**DEGEZELLE Damien**

Né le 5 novembre 1986 à Saint-Omer

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE mardi 22 octobre 2019

**EVOLUTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEGATIVE CHEZ LES  
PATIENTS SCHIZOPHRENES HOSPITALISES**

PRESIDENT DU JURY :

Professeur Olivier GUILLIN

DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Cécile HERVOCHON

MEMBRES DU JURY :

Professeur Gisèle APTER

Professeur Vincent LAUDENBACH



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Agnès LIARD-ZMUDA**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
M. <b>Jean-François MUIR</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique

Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie

Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNQC</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)

UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)

UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Olivier Guillin

Pour l'honneur que vous me faites en présidant ce jury.

Pour m'avoir proposé ce travail passionnant qui a fini par voir le jour.

Pour la qualité de votre enseignement, vos remarques pertinentes et votre enthousiasme lors des présentations cliniques tout au long de notre internat.

Pour vos conseils et votre bienveillance.

Veillez recevoir mon profond respect et toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Gisèle Apter

Merci de me faire l'honneur de composer ce jury.

Pour l'intérêt que vous accordez à ce travail et avoir accepté de le juger.

Veillez recevoir toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Vincent Laudenschick

Merci de me faire l'honneur de composer ce jury.

Pour votre enthousiasme et réactivité éclair à mes mails.

Veillez recevoir toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Cécile Hervochon

Pour avoir accepté de diriger ce travail qui continue d'être exploré.

Pour tes conseils avisés.

Pour ta patience à toute épreuve, même le haut niveau de procrastination.

Je te suis très reconnaissant et te dit un grand Merci.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de cet internat.

A Vladimir pour m'avoir fait partager la passion de sa discipline et ses grandes connaissances.  
Tu aurais presque pu faire de moi un pédopsychiatre.

Au Professeur Gérardin pour son enseignement et sa bienveillance.

Au Docteur Legrand pour l'accueil dans son service et sa confiance. Bonne retraite philosophique.

Au Docteur Penven pour ses grandes qualités humaines, sa sympathie, sa bienveillance à chaque instant, et sa positive attitude. Revenez vite à l'hôpital !

A Françoise pour sa gentillesse, sa douceur, son humour et son talent insoupçonné pour l'accent portugais.

A Anne pour sa bonne humeur et son investissement.

Merci au Dr Delege pour son aide dans les statistiques.

Merci au Dr Edou pour ses qualités humaines, ses conseils, et son punch. Vous êtes un modèle à suivre.

Au Docteur Lefebvre, quand est-ce qu'on roule ?

Merci à Xavier pour la confiance qu'il m'accorde, je ne prête même plus attention à Yoda et R2D2 mais je ressens la force à chaque consultation. Merci aussi à Alexandre.

A mes co-internes de la première heure Anne-Laure, Sarah, Laura, Dora, Mélanie, Claire, Fanny pour nos péripéties Havraises.

A mes co-internes rouennais : Amandine, Maryam, Lucie-Orianne, Marie-Claire.

A Elsa, Thomas, Quentin.

PS : je n'ai pas choisi que les filles, c'est surtout que vous n'étiez QUE des filles !

A mes amis,

A Mathias le jardinier, pour toutes ces bonnes années passées et futures malgré la distance !  
J'attends tes cours de paternité.

A Seb et Zouzoupette, indissociables, merci d'être vous.

A Tony, l'étalon réunionnais pour notre parcours à rebondissement, bravo pour tes aventures,  
à très vite sur les sentiers Savoyards !

A Charles, mi puncheur – mi escroc, mais surtout sacré voyageur vélocipède que tu es.

A mon groupe d'adoption depuis cette incrustation à Valmorel et ses valeurs de franche  
camaraderie. ED8, FMIR, team vautour, WEI, régates..

Samy, pour ses idées toujours plus originales, ses exploits sportifs et festifs, sa passion pour les  
déguisements.

Quentin pour son passé de culturiste clubeur, fan de bottes montantes, et son avenir de chasseur  
anesthésiste, un pot belge multifacettes !

Antoine mon jumeau, fou globe-trotteur qui cache un grand cœur, un phénomène rare.

A Dadou Pecman mon headbanger préféré, Simon ma rate préférée, Rémi et Lulu, baby Marion  
et Alexinounet, sans oublier baby Elise, JB, Paulo, cousin Hubert.

A Monsieur Boris, il faut vite se revoir.

A Benjamin pour ces séances de plongée.

A Guillaume, mon compatriote et confrère nordiste, cette fois-ci je t'appelle il paraît que je vais  
être docteur finalement, je t'apprendrai ce qu'est un sport d'homme.

Aux jeunes et moins jeunes de l'UCD avec qui je continue de progresser dans la boue et bonne  
humeur.

A ma famille,

A ma maman,

Pour avoir toujours été de bon conseil et su me soutenir dans mes projets les plus fous même celui des études médicales. Tu as toujours cru en moi et pour ça merci.

A mon papa,

Qui malgré un travail prenant a su me transmettre des valeurs simples et se rendre disponible quand il le fallait.

Merci pour vos sacrifices, et le confort matériel inestimable pendant ces longues années d'étudiant. Je suis fier d'avoir des parents comme vous.

A ma sœur, pour notre complicité qui ne cesse de s'accroître en grandissant. Je suis fier de ton parcours. Merci de ton soutien constant.

A Romain, pour prendre soin d'Amandine.

A mes grands-parents,

A papi Francis parti trop tôt, qui m'a vu passé en p2, je sais que tu étais déjà fier de moi.

A mamie Cécile, pour tes activités et tes appels réguliers.

A papi Jean pour ta sagesse et ton dynamisme de jeune homme.

A mamie Lulu pour ta maîtrise poussée du smartphone, ta joie de vivre et ton niveau au scrabble.

Même si je suis le seul médecin de la famille, n'oubliez pas que je suis psychiatre 😊

A Jean François et Chantal pour ces bons moments en famille recomposé sans oublier Pierre\*2, Charlie, Guigui, Rémi.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, marraine, parrain pour votre soutien durant ces longues années.

A ma belle-famille,

Isabelle et Alex pour leurs grandes tablées conviviales.

Les beaux-frères et belles-sœurs pour toute cette marmaille qui nous font passer de supers moments à chaque anniversaire. Même quand j'arrive tout boueux pour le gâteau.

Je vais voir avec l'ordre ce qu'on peut faire Mika !

A Andréa,

Pour ses Chouketteries dont on ne se lasse pas. Je suis heureux de contribuer à ton éducation et de te voir grandir.

A Jane,

Merci pour l'amour que tu me portes depuis plus de 4ans.

Partager ta vie me comble de bonheur.

Merci de m'avoir soutenu dans ce travail qui n'en finissait pas.

Tu es une femme merveilleuse qui mérite le meilleur.

J'espère que ça sera toujours moi.

*TO BE CONTINUED*



# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE 1 : Symptomatologie négative dans la schizophrénie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Evolution historique des symptômes négatifs.....</b>	<b>11</b>
1.1. Apport neuropsychiatrique.....	11
1.2. Les premières descriptions psychiatriques.....	11
1.3. Au 20ème siècle, essor des outils psychométriques .....	13
<b>2. Conception actuelle des symptômes négatifs.....</b>	<b>16</b>
2.1. Consensus de la NIMH 2006.....	16
2.2. Approche catégorielle.....	18
2.3. Approche dimensionnelle/DSM 5.....	21
2.3.1. 5 piliers diagnostiques de la schizophrénie.....	21
2.3.2. Des symptômes multidimensionnels et transnosographiques.....	24
2.3.3. Au sein des symptômes négatifs : 2 groupes distincts.....	24
2.4. Tendances actuelles de la classification.....	30
2.4.1. Approche intégrative.....	30
2.4.2. Le compas de la schizophrénie.....	31
<b>3. Les 5 signes négatifs.....</b>	<b>32</b>
3.1. Alogie.....	32
3.2. Avolition.....	34
3.3. Anhédonie.....	40
3.4. Repli social.....	41
3.5. Emoussement affectif.....	43

<b>4.</b>	<b>Les symptômes négatifs secondaires.....</b>	<b>45</b>
4.1.	Effets secondaires du traitement.....	47
4.2.	Sous-stimulation environnementale.....	48
4.3.	Réaction secondaire au Syndrome Hallucinatoire et Syndrome de persécution.....	48
4.4.	Comorbidité Dépressive.....	48
4.5.	Prise de Toxiques.....	49
<b>5.</b>	<b>Distinction entre symptomatologie négative primaire et secondaire.....</b>	<b>51</b>

**PARTIE 2 : Facteurs d'Evolution des signes Négatifs.....55**

<b>1.</b>	<b>Evolution de la maladie.....</b>	<b>57</b>
<b>2.</b>	<b>En fonction du patient et de l'intensité de la pathologie.....</b>	<b>58</b>
<b>3.</b>	<b>En fonction du traitement.....</b>	<b>57</b>
3.1.	Pharmacologique.....	59
3.1.1.	Traitement antipsychotique.....	59
3.1.2.	Antidépresseurs.....	60
3.1.3.	Stimulants du Système nerveux central.....	61
3.1.4.	Anticonvulsivants.....	61
3.1.5.	Système Glutamatergique : activateurs de la fonction du récepteur NMDA...61	
3.1.6.	Acétylcholine.....	62
3.1.7.	Sérotonine.....	62
3.1.8.	Hormones sexuelles.....	63
3.1.9.	Inflammation-immunologie.....	63
3.2.	Stimulation cérébrale.....	64
3.3.	Interventions psychosociales.....	64
3.3.1.	Thérapie Cognitivo-Comportementale.....	64

3.3.2.	Remédiation Cognitive.....	65
3.3.3.	Autres psychothérapies.....	65
3.3.4.	Nouvelles psychothérapies.....	66
<b>4.</b>	<b>Système de soins.....</b>	<b>67</b>

**PARTIE 3 : L’auto-évaluation par la SNS.....69**

**PARTIE 4 : Etude prospective de l’évolution de la symptomatologie négative chez des patients schizophrènes hospitalisés au CH du Rouvray.....73**

<b>1.</b>	<b>Matériels et Méthodes.....</b>	<b>75</b>
1.1.	Schéma de l’étude.....	75
1.2.	Population de l’étude, critères d’inclusion et d’exclusion.....	76
1.3.	Evaluations cliniques.....	76
1.4.	Analyse statistique.....	77
<b>2.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>78</b>
2.1.	Présentation et caractéristiques de la population étudiée.....	78
2.2.	Résultats de la SNS.....	83
2.2.1.	SNS score total .....	83
2.2.2.	SNS sous score retrait social.....	85
2.2.3.	SNS sous score émoussement affectif.....	86
2.2.4.	SNS sous score alogie.....	87
2.2.5.	SNS sous score avolition.....	88
2.2.6.	SNS sous score anhédonie.....	89

2.2.7.	Evolution des sous-scores pour chaque item de l'échelle de SNS.....	90
2.3.	Résultats PANSS.....	91
2.4.	Facteurs extrinsèques pouvant influencer l'évolution des scores de SNS.....	93
2.4.1.	Traitements antidépresseur/thymorégulateur et correcteur anticholinergique..	93
2.4.2.	Syndrome dépressif comorbide .....	93
2.4.3.	Traitements antipsychotique et anxiolytique .....	96
2.4.4.	Comorbidité addictive, observance thérapeutique, et présentation clinique initiale.....	97
2.4.5.	Prévisibilité de la durée d'hospitalisation ? .....	99
2.5.	Comparabilité de la population exclue et incluse ? .....	100
<b>3.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>102</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>111</b>
	<b>BBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>113</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>135</b>
	<b>RESUME.....</b>	<b>149</b>

# Introduction



## INTRODUCTION

La schizophrénie qui touche près de 1% de la population mondiale (prévalence estimée de 0.4 à 1%) (1,2) représente le trouble psychotique chronique le plus fréquent. Elle est toujours classée parmi les dix principales causes d'invalidité liée aux maladies dans le monde (3). Les personnes atteintes de schizophrénie ont 2 à 3 fois plus de risques de mourir prématurément que la population en général. (Taux de mortalité standardisé médian = 2,6 pour la mortalité toutes causes confondues). Cet écart ne baisse pas ces dernières décennies (4).

En plus du syndrome de désorganisation on lui décrit classiquement des symptômes positifs et des symptômes négatifs. Les symptômes positifs reflètent la dimension productive de la maladie (hallucinations, idées délirantes). Les symptômes négatifs traduisent l'appauvrissement de la vie psychique. La persistance des signes négatifs associée à une faible réponse thérapeutique et à de mauvais résultats fonctionnels, est responsable d'un handicap majeur (5).

Lors de la prise en charge de la maladie en phase aiguë ou récurrente, la dimension négative est souvent masquée par les signes positifs et dissociatifs dont la « disparition » conditionne bien souvent à eux seul la notion de « rémission » et la sortie de l'hospitalisation (6). Leur utilité diagnostique n'a d'ailleurs été officiellement reconnue qu'en 1987 dans le Manuel diagnostique et statistique, troisième édition révisée (DSM-III-R) (7). Le débat persiste quant aux meilleures spécifications et définitions des symptômes négatifs et la place qu'elle tiendra dans la future Classification Internationale des maladies (CIM11).

Dans l'évaluation de la symptomatologie négative de nombreuses échelles psychométriques d'hétéro-évaluations sont disponibles (8). Un outil plus simple d'auto-évaluation mis en place en 2014, la SNS -self evaluation of Negative Symptoms- dont l'efficacité et la robustesse ont été démontrées, est désormais disponible (9). La littérature évoquant peu l'impact de l'hospitalisation sur la symptomatologie négative il semblait intéressant de l'étudier.

Dans une première partie nous reviendrons sur les signes négatifs et dans un second temps nous verrons leurs évolutions. L'échelle de SNS sera également présentée.

Enfin, nous présenterons notre étude dont l'objectif principal est d'évaluer l'évolution des symptômes négatifs au cours de l'hospitalisation à l'aide la SNS. Par ailleurs notre objectif secondaire est de savoir si la durée de la prise en charge dépend de l'état clinique initial du patient.



# Partie 1 :

## Symptomatologie négative dans la schizophrénie



### 1. Evolution historique des symptômes négatifs

#### 1.1. Apport neuropsychiatrique

En médecine pour diagnostiquer une maladie on parle habituellement de signes positifs, idéalement pathognomoniques, dont la présence confirme le diagnostic. Pourtant en psychiatrie, le terme négatif n'est pas pour autant synonyme d'une absence de diagnostic mais ici à un manque. C'est-à-dire la perte d'un comportement émotionnel normal présent chez l'individu indemne de troubles.

En 1861 Sir John Russel Reynolds a distingué les symptômes positifs et négatifs de l'épilepsie comme étant l'excès ou la négation des propriétés vitales (10). Les symptômes positifs étaient des comportements «superposés» anormaux qui comprenaient non seulement des secousses cloniques et des mouvements anormaux, mais aussi des hallucinations et des délires paranoïaques. Les symptômes négatifs comprenaient la perte de sensation, la paralysie et le coma.

L'origine des symptômes positifs et négatifs est inextricablement liée au concept de dissolution et d'évolution du système nerveux de Herbert Spencer (11).

Hughlings Jackson a étendu l'idée de Spencer à la symptomatologie positive et négative. Il croyait que les symptômes négatifs étaient liés à la dissolution de la fonction neurale et que les symptômes positifs résultaient quant à eux d'une défaillance des niveaux de contrôle supérieurs inhibiteurs (12).

Par la suite H. Jackson en 1904 développera cette conception du fonctionnement cérébral hiérarchisé en ajoutant que les symptômes négatifs résultent d'une physiopathologie primaire permettant aux symptômes positifs de s'exprimer cliniquement (13).

#### 1.2. Les premières descriptions psychiatriques

Parallèlement Emil Kraepelin, introduit en 1893 son concept de « dementia praecox » dans la quatrième édition de son traité de psychiatrie. Faisant rappeler les travaux de Morel autour de la théorie de la dégénérescence (14), il la classe dans les processus psychiques dégénératifs aux cotés de la démence paranoïde et de la catatonie. Ainsi cette « démence précoce » débute dès l'adolescence et progresse vers un déficit intellectuel inéluctable. Elle repose sur un socle de

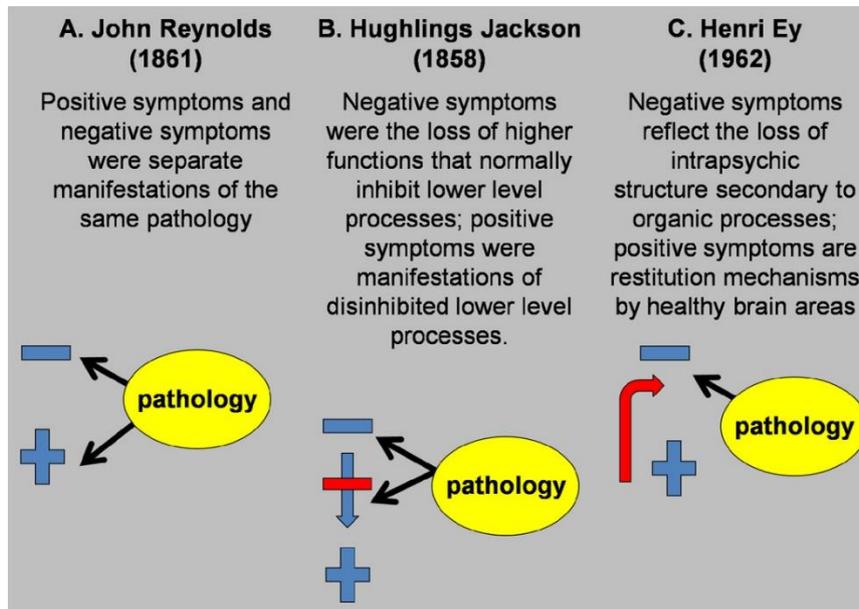
symptômes négatifs qui regroupe d'un côté le déficit attentionnel et la pauvreté idéique et de l'autre un déficit quant à l'expérience émotionnelle. Disparaît alors tout plaisir, désir pour les activités. La motivation est absente, jusqu'à la perte de toute volonté et élan vital. Il en résulte une indifférence au monde extérieur n'incitant pas l'individu à explorer son environnement. Cette cascade de déficit va auto-entretenir, à l'image d'une boucle de renforcement négatif, la pauvreté psychique (15).

Kraepelin a donc défini un socle commun pour cette maladie pouvant s'exprimer sous 3 entités : la démence paranoïde, la démence hétérophrénique et jusqu'à son extrême, la démence catatonique (16).

Eugen Bleuler en 1911 a inventé puis inclus le terme de Schizophrénie dans le vocabulaire psychiatrique, en adoptant les descriptions des symptômes de Kraepelin. Cependant il les a différenciés en symptômes fondamentaux, nécessaires au diagnostic, et en symptômes accessoires, non spécifiques à la maladie. Il a ainsi émis l'hypothèse que le processus psychopathologique primaire dans la schizophrénie était un relâchement des associations : la dislocation des fonctions psychiques à tous les niveaux. Bleuler a vu les mêmes signes différemment pour les interprétations phénoménologiques et psychopathologiques. Ainsi, alors que l'affect était altéré au niveau phénoménologique, donnant l'impression d'indifférence, Bleuler croyait que l'affectivité comme fonction mentale était intacte (17,18).

Suivant les idées de Jackson, Henri Ey (1962), dans sa synthèse organo-dynamique, a émis l'hypothèse que les symptômes négatifs en psychiatrie découlaient de la pathologie organique et il considérait les symptômes positifs comme des actions restitutives orchestrées par des fonctions mentales non affectées (19).

## Résumé des approches explicatives de la symptomatologie négative (18)



A : Les symptômes positifs et négatifs sont les manifestations distinctes et indépendantes d'une même pathologie

B : Les systèmes neuronaux complexes ont évolué pour inhiber l'activité cérébrale rudimentaire de niveau inférieur afin de permettre le bon fonctionnement exécutif de niveau supérieur. Si les systèmes supérieurs étaient endommagés, les réponses primitives ne pourraient pas être inhibées et des symptômes positifs seraient libérés pour dominer la présentation clinique

C : Les symptômes négatifs découlent de la pathologie organique. Les symptômes positifs ne sont alors que des actions restitutives orchestrées par des fonctions mentales non affectées

### 1.3. Au 20<sup>ème</sup> siècle, essor des outils psychométriques

Les avancées des connaissances biochimiques, neuro-anatomiques, pharmacologiques ont permis d'avancer dans la compréhension de la maladie. Cette période est en effet marquée par l'avènement du DSM (Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux) et les premières classifications catégorielles. Elle correspond aussi à la découverte des propriétés antipsychotique du premier neuroleptique -la chlorpromazine- par J. Delay en 1952 (20).

Dans ce contexte T.J Crow propose en 1980 un modèle bi syndromique avec 2 types de schizophrénies, appelées type I et type II (21).

### Modèle bi syndromique de T.J Crow

	Type I	Type II
Characteristic symptoms	Hallucinations, delusions, thought disorder (positive symptoms)	Affective flattening, poverty of speech, loss of drive, (negative symptoms)
Type of illness in which most commonly seen	Acute schizophrenia	Chronic schizophrenia, the "defect" state
Response to neuroleptics	Good	Poor
Outcome	Reversible	? Irreversible
Intellectual impairment	Absent	Sometimes present
Postulated pathological process	Increased dopamine receptors	Cell loss and structural changes in the brain

Le type I se manifeste cliniquement avec au premier plan une symptomatologie positive: hallucinations, délires et troubles de la pensée. Elle est aiguë et réversible, répond favorablement aux neuroleptiques et n'entraîne pas d'affaiblissement intellectuel. Le processus psychopathologique supposé est l'augmentation du nombre de récepteurs à la dopamine.

Le type II se manifeste par des symptômes négatifs: épuisement affectif, pauvreté du discours, un manque de dynamisme. Elle est chronique et vraisemblablement irréversible, avec peu de réponse aux neuroleptiques. Le déficit intellectuel est parfois présent. Le processus psychopathologique supposé est la perte neuronale et la modification des structures cérébrales (élargissement ventriculaire).

Dans la continuité de Crow, N. Andreasen en 1982, propose une approche bidimensionnelle de la maladie entre une symptomatologie positive et une symptomatologie négative (22). Il peut alors proposer 3 formes cliniques:

-Symptomatologie positive prédominante : hallucinations, idées délirantes, bizarreries du comportement et troubles de la pensée

-Symptomatologie négative prédominante : pauvreté affective, alogie, avolition/apathie, anhédonie et attention (ici au sens de l'intérêt pour l'environnement) <sup>1</sup>

-Forme mixte : répartition égale des 2 dimensions

Concernant la symptomatologie négative, Andreasen converge vers la description de Crow sur la maladie de « type 2 ». Elle introduit une mauvaise adaptation pré morbide en plus de l'évolution chronique, une mauvaise réponse aux neuroleptiques et un affaiblissement cognitif.

---

<sup>1</sup> Les symptômes négatifs sont développés dans le paragraphe dédié plus bas.

On doit ainsi à Andreasen la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (23) et la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) comme outils psychométriques (24).

En 1987 Kay complètera ces 2 échelles avec la PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) en y ajoutant une troisième dimension de psychopathologie générale et en modifiant quelques critères (25).

Carpenter propose un sous type distinct de schizophrénie qu'il nomme la schizophrénie déficitaire en 1988. Celle-ci contient les symptômes négatifs (habituels) mais explique que leur présence est constante, stable et inhérente au seul processus schizophrénique. C'est ainsi qu'il distingue une forme déficitaire comprenant ces signes négatifs primaires pour l'opposer à la schizophrénie non déficitaire, dont les signes négatifs seraient dit secondaires (26).

Ces symptômes négatifs secondaires sont alors le reflet de causes extérieures à la schizophrénie elle-même.<sup>2</sup>

Dans ce sens Kirkpatrick a mis au point une échelle d'évaluation de cette entité déficitaire : la SDS : Schedule for the Deficit Syndrome (27), traduite en français ci-joint (28,29).

### SDS en Français

I. Symptômes négatifs							
	Sévérité	Stable			Primaire		
		non	oui	NA*	non	oui	NA*
a. appauvrissement des affects	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9
b. gamme émotionnelle réduite	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9
c. pauvreté du discours	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9
d. restriction des intérêts	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9
e. intentionnalité réduite	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9
f. diminution de l'élan social	0 1 2 3 4	1	2	9	1	2	9

II. Critère du syndrome déficitaire			
	non	oui	NA*
1. deux symptômes négatifs au moins ont une sévérité $\geq 2$	1	2	9
2. ces symptômes négatifs sont stables pendant les périodes de rémission relative, depuis 1 an	1	2	9
3. ces symptômes négatifs sont considérés comme primaires	1	2	9
4. DSM-III-R pour la schizophrénie	1	2	9

III. Catégorisation	
catégorie globale	Déficitaire = 2      Non déficitaire = 3
sévérité globale	0 1 2 3 4

La terminologie « symptôme négatif » est ainsi retrouvée dans la description de la schizophrénie en général, spécifiquement dans la dimension négative mais également pour faire référence la forme déficitaire de la maladie (30).

<sup>2</sup> Les signes négatifs secondaires sont détaillés par la suite.

## 2. Conception actuelle des symptômes négatifs

### 2.1. Consensus de la NIMH 2006

Dans les années 2000 des travaux ont tenté d'unifier et de synthétiser les données sur la dimension négative. C'est ainsi que lors de la conférence de l'Institut National de la Santé Mentale (NIMH) en 2006 est proposé un consensus sur les 5 dimensions cliniques (cf. plus bas) (31).

Cette conférence apportera 11 points de consensus.

1. Les symptômes négatifs constituent une zone d'indication thérapeutique distincte.

En effet la pharmacologie montre une réponse thérapeutique inégale sur les symptômes en défaveur des symptômes négatifs.

2. Les symptômes négatifs et les déficiences cognitives représentent des domaines séparés.

Il existe certaines preuves d'une relation entre une déficience cognitive et des symptômes négatifs (32).

La question s'est donc posée de savoir si les symptômes négatifs et les troubles cognitifs constituent des indications thérapeutiques distinctes. Deux arguments le suggèrent. Premièrement, la relation entre les symptômes négatifs et les troubles cognitifs est faible et varie selon le domaine des troubles cognitifs. Le deuxième argument est lié au troisième point de consensus.

3. Les symptômes négatifs ont une validité apparente en tant que manifestation clinique de la maladie et représentent une perte ou une diminution des fonctions normales.

La déficience cognitive associée à la schizophrénie est devenue un aspect important des essais de traitement en grande partie à cause du lien qui existe entre la déficience cognitive et le niveau de fonctionnement dans la communauté et la qualité de la vie (33). Cette amélioration du niveau de fonctionnement et de la qualité de la vie constitue l'objectif principal de la recherche. Mais la déficience cognitive n'est qu'indirectement liée à une baisse de la qualité de vie du patient. En revanche, de nombreux symptômes négatifs sont considérés comme des objectifs thérapeutiques valables, car ils représentent une perte de fonctionnement normal et / ou une diminution de la qualité de vie facilement reconnaissable par les cliniciens et l'entourage.

4. Les symptômes négatifs persistants et cliniquement significatifs constituent un besoin thérapeutique non satisfait dans une grande proportion des cas.

Il serait utile d'examiner la prévalence de symptômes négatifs suffisamment graves pour mériter une intervention thérapeutique. Les études longitudinales, qui fournissent des informations sur la persistance des symptômes négatifs, seraient particulièrement informatives.

Les données des essais thérapeutiques, qui sont généralement présentées sous forme de moyennes de groupe, ne se traduisent pas facilement par des estimations du pourcentage de patients présentant un degré de gravité important. Une revue de la littérature existante, comprenant des études épidémiologiques et cliniques, pourrait donner une estimation raisonnable du pourcentage de patients répondant à un critère de symptômes négatifs significatifs.

5. La distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires n'est pas essentielle pour tester les thérapeutiques pour les symptômes négatifs, si l'on utilise un modèle qui sélectionne les sujets présentant des symptômes négatifs persistants et qui contrôle les sources principales de symptômes négatifs secondaires.
6. La conception paradigmatique des essais cliniques de symptômes négatifs persistants doit inclure les patients cliniquement stables dont les symptômes négatifs persistent avec un traitement antipsychotique adéquat.  
Il s'agit idéalement d'une comparaison à double insu et contrôlée par placebo, de groupes parallèles, dans laquelle le traitement des symptômes négatifs est administré en tant que co-médicament avec un antipsychotique de deuxième génération.
7. La conception paradigmatique d'un médicament co-administré est moins satisfaisante lors du test d'un agent antipsychotique à large spectre, c'est-à-dire pouvant avoir une efficacité supérieure à la fois pour les symptômes positifs et négatifs. La supériorité du traitement sera conditionnée par sa propriété à traiter spécifiquement les symptômes négatifs.
8. Au sein des symptômes négatifs, la définition d'une taille d'effet cliniquement significative doit être réexaminée.  
Étant donné les faibles résultats thérapeutiques actuels, ce qui signifie que peu de patients s'améliorent avec le traitement en l'absence de modification des symptômes psychotiques et dépressifs, il est difficile de juger de la signification d'un effet particulier. L'expérience clinique et les corrélations avec d'autres mesures du niveau de fonctionnement et de la qualité de vie font défaut.
9. La durée d'un essai clinique variera en fonction de l'objectif de l'essai. De 4 à 12 semaines pour les études d'efficacité préliminaires à 6 mois afin de documenter l'efficacité persistante.
10. Selon les connaissances actuelles, les domaines des symptômes négatifs incluent l'émoussement des affects, l'alogie, le retrait social, l'anhédonie et l'avolition.  
Il existe des corrélations substantielles entre ces domaines, mais ils peuvent avoir des substrats neurobiologiques distincts et représenter des cibles thérapeutiques distinctes. La structure des relations entre ces domaines et leur validité prédictive nécessitent des investigations complémentaires.

11. La structure de l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS) est préférée à celle de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS). Cependant, les méthodes d'évaluation PANSS, SANS et peut-être d'autres sont appropriées pour les essais cliniques en cours.

Le SANS a joué un rôle important dans l'étude des symptômes négatifs. Son inclusion de plus d'un élément améliore les propriétés psychométriques de l'échelle. Bien qu'un instrument comportant plusieurs domaines et plusieurs éléments dans chaque domaine soit considéré comme préférable lorsque les symptômes négatifs constituent l'objectif principal d'un essai clinique, des informations importantes et valables peuvent résulter de l'utilisation d'autres instruments.

## 2.2. Approche catégorielle

La schizophrénie repose sur un diagnostic clinique puisqu'à ce jour aucun examen biologique, d'imagerie ou autre n'existe pour affirmer la maladie. En ce sens la catégorisation semble se faire entre 3 entités selon une quantification longitudinale de présence des signes négatifs.

Dans chaque catégorie, un effort est fait pour se concentrer sur les symptômes négatifs primaires en minimisant la présence de symptômes négatifs secondaires. Comme nous le verrons par la suite il est aujourd'hui important de distinguer les symptômes négatifs primaires et les symptômes négatifs secondaires.

Des seuils pour les causes possibles de symptômes négatifs secondaires diffèrent entre les trois catégories. Dans ce sens diverses quantités de symptômes négatifs secondaires sont susceptibles d'être présentes dans les populations étudiées. Les trois catégories diffèrent également en termes d'observation longitudinale. Par conséquent, alors que la schizophrénie déficitaire et les symptômes négatifs persistants (SNP) impliquent la présence continue de symptômes négatifs, cette caractéristique n'est pas requise pour les symptômes négatifs prédominants.

La schizophrénie déficitaire est basée sur les critères proposés par Carpenter et al (26). Il a également été proposé comme trouble distinct en ce qui concerne la schizophrénie non déficitaire (34). Amador et Strauss ont pu montrer la validité de cette classification à plusieurs reprises (35,36). La catégorisation entre schizophrénie déficitaire et schizophrénie non déficitaire présente certains inconvénients. Cela nécessite l'utilisation spécifique de la SDS (27), et des examinateurs formés à son utilisation ainsi qu'à l'observation clinique longitudinale. Ces conditions ne sont pas toujours réalisables, en particulier chez les patients présentant un premier épisode. Malgré tout, plusieurs articles récents rapportent différents corrélats neurobiologiques(37–39) permettant cette distinction. De même des troubles de la cognition sociale (40) et un fonctionnement prémorbide plus sévère (41) sont retrouvés chez les patients atteints de schizophrénie déficitaire vs non déficitaire.

La catégorie «symptômes négatifs prédominants» est principalement adoptée dans les essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité des médicaments pour le traitement des symptômes négatifs. Elle n'exige pas d'observation longitudinale ni l'utilisation d'un instrument d'évaluation spécifique. L'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) est utilisée dans la majorité des études. Les symptômes négatifs doivent prédominer sur les symptômes positifs, mais aucune précision n'apparaît sur la gravité de l'un ou l'autre des symptômes. Pour minimiser la présence de symptômes négatifs secondaires, un seuil est requis mais non défini. Bien que cette catégorie soit utilisée dans plusieurs essais cliniques (42), aucune étude récente n'en a examiné la validité et aucun consensus n'a été atteint pour réduire l'hétérogénéité des définitions.

Les symptômes négatifs persistants(SNP) peuvent être évalués à l'aide de la plupart des échelles d'évaluation psychopathologiques validées. Ils nécessitent moins d'observation longitudinale que le diagnostic de schizophrénie déficitaire. Les seuils pour leurs validations sont moins bien définis et les données relatives à leur prévalence sont donc très hétérogènes (43). La validité de cette entité a été confirmée par l'identification de différents corrélats neurobiologiques (44), par de plus mauvaises performances neurocognitives et par un fonctionnement pré morbide altéré (45) par rapport aux patients non SNP. Une étude a rapporté une faible stabilité du SNP dans le temps (46).

Par ailleurs la dénomination de "syndrome de déficit" composé principalement de signes négatifs est employée. On retrouve ce syndrome chez certains patients naïfs de traitement au moment de l'admission, et peut-être dans un tiers des schizophrènes chroniques. Bien que le statut de cette entité «déficitaire» reste quelque peu controversé, il n'est pas contesté que de nombreux patients présentent une symptomatologie négative persistante et prédominante.

Cette approche catégorielle a donc vocation à être approfondie dans sa définition précise et représente un défi majeur pour la recherche de substrats neurobiologiques et de nouvelles stratégies de traitement (47).

## Résumé des 3 approches actuelles pour la catégorisation des symptômes négatifs

	Sévérité des symptômes négatifs	Sévérité des autres symptômes	Persistence des symptômes négatifs
Schizophrénie déficitaire	Au moins moyenne pour au moins 2 symptômes	Non précisé. Les symptômes positifs, dépressifs et anxieux doivent être exclus des causes négatives	Au moins 12 mois, y compris les périodes de stabilité clinique
Symptômes négatifs prédominants	Au moins moyenne pour au moins 3 symptômes ou au moins modérément sévère pour au moins 2 symptômes; PANSS négative supérieure à PANSS positive; tout score de la PANSS négative d'au moins 6 points de plus que la PANSS positive; PANSS négative d'au moins 21 avec au minimum 1 point de plus que la PANSS positive	PANSS positive inférieure à 19, symptômes dépressifs et extrapyramidaux inférieurs à un seuil défini sur une échelle d'évaluation validée	Non précisé
Symptômes négatifs persistants	Au moins moyenne pour au moins 3 symptômes ou au moins modérément sévère pour au moins 2 symptômes	Symptômes positifs, dépressifs et extrapyramidaux inférieurs à un seuil défini sur une échelle d'évaluation acceptée et validée	Au moins 6 mois (des évaluations répétées tous les 3 à 6 mois sont recommandées)

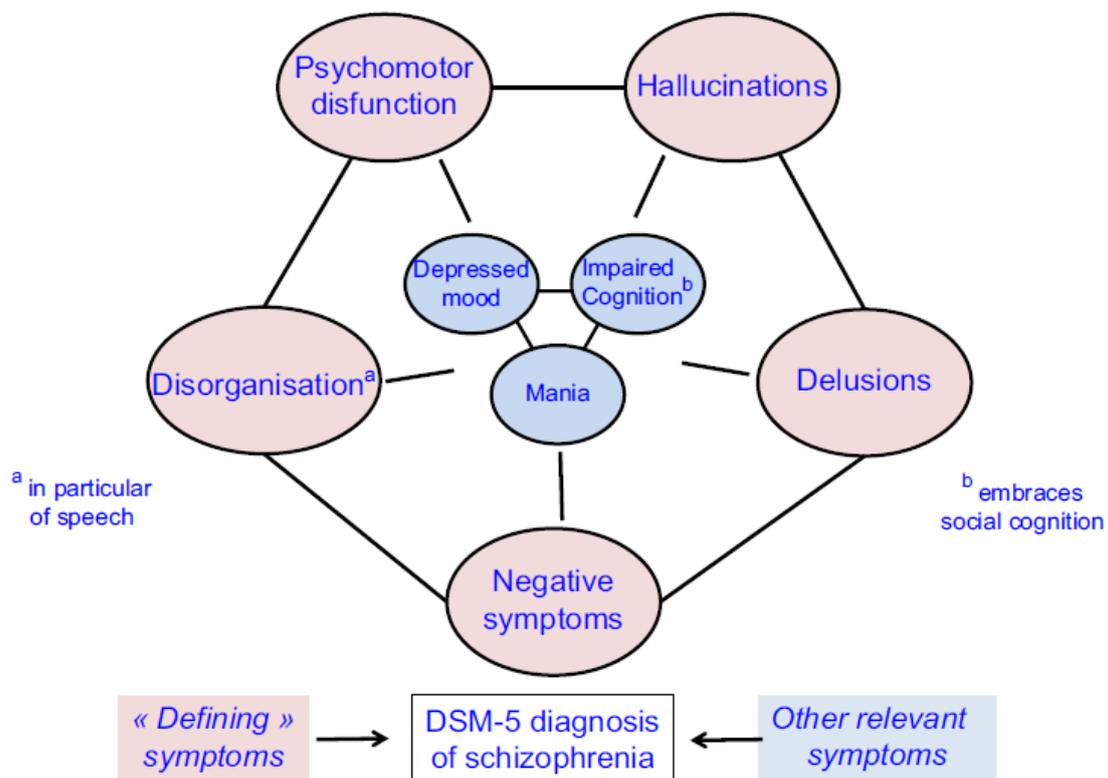
## 2.3. Approche dimensionnelle/DSM 5

### 2.3.1. 5 piliers diagnostiques de la schizophrénie

Dans les évaluations générales de la symptomatologie schizophrénique, les symptômes négatifs sont apparus à plusieurs reprises comme un facteur distinct, indépendant des autres symptômes.

La dernière édition du manuel statistique et diagnostique des maladies mentales, le DSM-5, sorti en 2013, regroupe les 5 symptômes déterminants pour le diagnostic de la schizophrénie qui devraient apparaître au cours d'une observation et d'entretiens appropriés. On retrouve, les hallucinations et délires (symptômes positifs), le syndrome de désorganisation, le dysfonctionnement psychomoteur (agitation, ralentissement, catatonie) et les symptômes négatifs. L'humeur dépressive, la manie et les troubles cognitifs (qui englobent les troubles cognitifs sociaux) sont des critères supplémentaires à prendre en compte, mais ne constituent pas un critère diagnostique en soi. Il faut rappeler que le dysfonctionnement neurocognitif nécessite généralement l'utilisation de tests spécifiques pour sa caractérisation, par opposition à l'altération de la cognition sociale et la symptomatologie négative qui devraient apparaître cliniquement au cours de l'entretien ou à partir d'autres formes d'interaction.

#### Les symptômes négatifs comme l'un des 5 piliers de la schizophrénie (48)



Le point 10 de la conférence de consensus du NIMH de 2006 précise que la relation entre les sous domaines de symptômes négatifs est une question importante pour les essais thérapeutiques. Il est pourtant rare que ces domaines soient analysés séparément dans un contexte d'essais cliniques ou d'autres études. Or si les domaines répondent différemment au traitement, l'évaluation d'un seul domaine ou l'utilisation d'un score de symptôme négatif combiné peut masquer une amélioration significative dans un seul domaine, conduisant à un résultat tronqué.

Cette question a des implications pour le développement de modèles animaux selon que les domaines de symptômes négatifs aient une pharmacologie sous-jacente similaire ou au contraire très différente.

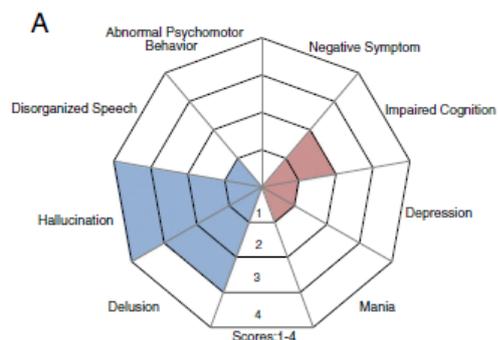
Des preuves examinées au cours de la conférence de consensus ont suggéré que, bien que ces domaines soient inter-corrélés, il peut également exister un degré important d'indépendance au sein de groupes de ces domaines.

La prise en compte de la cognition sociale a conduit à la conclusion que, telle que définie habituellement, elle ne fait pas partie de la construction du symptôme négatif. Elle fait référence aux opérations mentales sous-jacentes aux interactions sociales, notamment la capacité de percevoir les intentions et les dispositions d'autrui (49). La plupart des recherches en cognition sociale sur la schizophrénie ont porté sur le traitement des émotions, la théorie de l'esprit, les connaissances sociales.

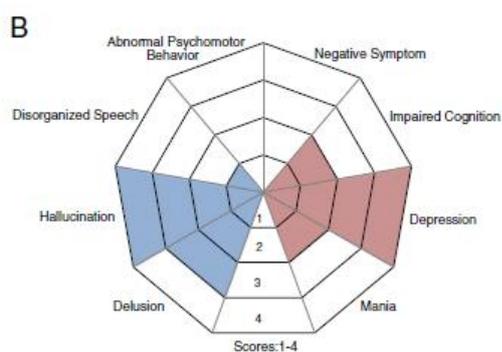
Le DSM 5 montre son approche dimensionnelle et catégorielle en présentant l'échelle de CRDPSS (Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity) en huit points dont les symptômes sont coté de 0 (non présent) à 4 (présent et grave) en fonction de leurs sévérités (50) (cf annexe). Les patients présentant des signes de psychose peuvent ainsi être évalués selon ces 8 dimensions (51).

Par exemple, un score de 2 ou plus sur les échelles servant de critère diagnostic de la schizophrénie sera considéré comme suffisamment grave pour remplir le critère A. Cette évaluation dimensionnelle est encore largement fondée sur la description clinique des troubles du spectre de la schizophrénie.

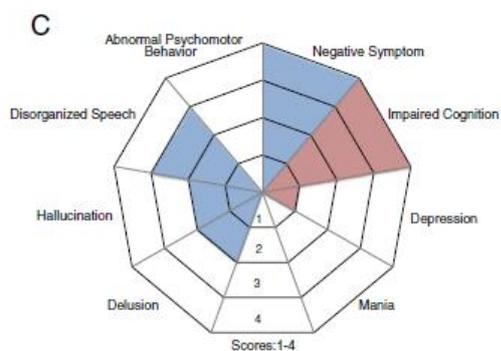
## Exemple de 3 profils de patients différents



Le patient A, schizophrène, affiche des hallucinations sévères avec délire important, une désorganisation de la parole mineure, sans troubles psycho-comportementaux ni symptômes négatifs. On note des troubles cognitifs modérés associés à des troubles thymiques mineurs.



Le patient B, schizo-affectif, présente le même profil psychotique, avec ici une dépression sévère, associé à des symptômes maniaques et des troubles cognitifs modérés.



Le patient C, présente quant à lui une schizophrénie avec syndrome déficitaire sévère : déficit cognitif et SN sévères associés à une désorganisation importante.

Les dimensions de la psychose sont représentées en bleu, celles relative à la cognition et aux affects en rouge.

Un profil de patient avec des scores importants sur la dépression et la dimension négative pourrait expliquer le nombre de patients dépressifs répondant aux critères du syndrome de déficit.

On voit donc qu'une présence importante de symptômes négatifs et cognitifs peut se produire indépendamment de la dimension de la psychose. Ainsi, un patient présentant un syndrome de déficit ne souffrirait pas nécessairement d'un état clinique plus grave.

### 2.3.2. Des symptômes multidimensionnels et transnosographiques

Une approche différente des symptômes négatifs peut être basée sur des approches dimensionnelles de la psychopathologie. Cette vision repose sur deux arguments principaux. Premièrement, des symptômes négatifs peuvent être observés dans différents troubles neuropsychiatriques, en particulier sur un continuum de troubles de l'humeur et de psychoses. Ils ne seraient alors pas spécifiques à la schizophrénie (52).

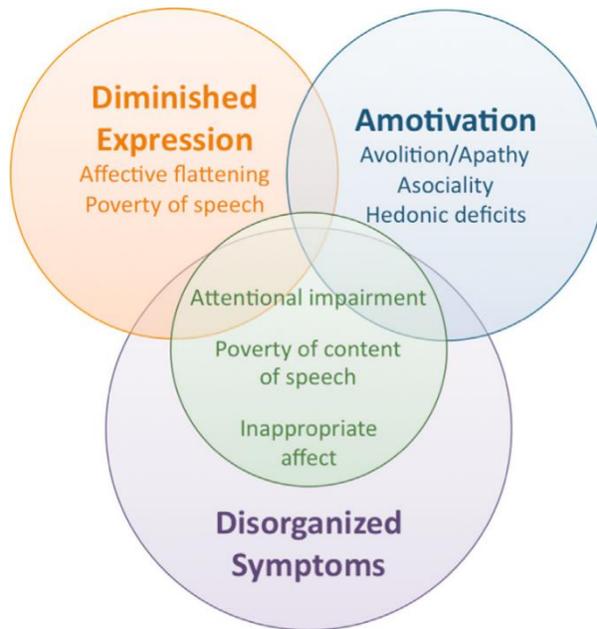
En effet bien qu'ils soient généralement plus sévères et plus fréquents chez les sujets schizophrènes par rapport aux patients dépressifs, les études longitudinales montrent des similitudes en ce qui concerne leur fréquence, persistance et phénoménologie (53). Les données concordent avec un modèle qui identifie les symptômes négatifs comme étant communs aux maladies mentales, avec des taux particulièrement élevés dans les maladies psychotiques.

Deuxièmement, les symptômes négatifs montrent une distribution continue depuis les sujets apparemment en bonne santé, les états subcliniques jusqu'aux syndromes cliniques complets.

### 2.3.3. Au sein des symptômes négatifs : 2 groupes distincts

Après avoir considéré effectivement 5 dimensions distinctes au sein de la schizophrénie, les observateurs ont cherché à savoir si dans leur constitution les symptômes négatifs doivent être décrits en une seule unité ou si une sous construction multidimensionnelle ne serait pas plus représentative (54).

Les chercheurs ont alors mis en exergue des corrélations entre les sous domaines de symptômes négatifs, à l'aide d'études d'analyse factorielle et de l'échelle SANS dans les années 1990. Ils ont montré que la structure des symptômes négatifs n'était pas unidimensionnelle mais bien multidimensionnelle (55). Le nombre précis de facteurs qui représente le mieux les symptômes négatifs (tels que mesurés par le SANS) a longtemps été débattu selon 2 ou 3 facteurs. Au total, les domaines qui se distinguaient étaient liés à « l'expression diminuée » et au facteur combiné « anhédonie-retrait social » (56).



Au sein de « l'expression diminuée » on retrouve des symptômes de réduction de l'expressivité faciale et vocale, mais aussi une moindre capacité de production verbale. Le facteur « anhédonie-asocialité » comporte les symptômes de déficit hédonique, d'intérêt diminué et d'engagement social réduit. Le 3<sup>ème</sup> facteur intègre des aspects d'alogie et d'inattention.

Avec les descriptions plus contemporaines, les troubles de l'attention anciennement considérés dans les symptômes négatifs et intégrés dans l'échelle de SANS sont désormais bien différenciés et plutôt « en chevauchement » avec les symptômes de désorganisation (57).

Le critère A du DSM 5 rappelle les descriptions Bleulériennes mais en s'appuyant sur les recherches focalisées sur les symptômes négatifs, va les grouper en 2 entités:

- Diminution de l'expression émotionnelle (affects émoussés et alogie)
- Avolition appelée Aboulie (avolition, anhédonie, retrait social)

### Encadré du critère A de la schizophrénie – DSM 5(58)

#### Schizophrénie

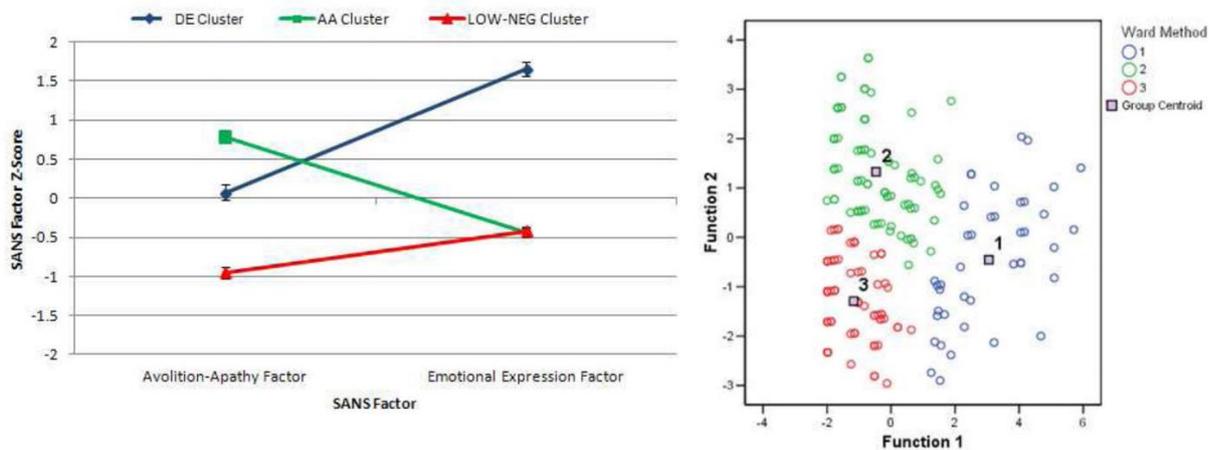
295.90 (F20.9)

- A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :
1. Idées délirantes.
  2. Hallucinations.
  3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).
  4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
  5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

Strauss, dans son article sur la « déconstruction des symptômes négatifs » (59), examine l'hétérogénéité des 2 groupes dans le cadre de 2 études.

La première étude a examiné un échantillon de 199 patients ambulatoires atteints de schizophrénie afin de tester la possibilité d'identifier des sous-groupes séparables sur la base de leurs profils « avolition-apathie AA » ou « Diminution de l'expression DE ». Des outils de validation externes et une analyse des résultats en grappe permettait de différencier les 2 profils attendus AA et DE.

### Moyennes et écarts-types pour les scores SANS des facteurs AA, DE et LOW-NEG et la solution à 3 grappes

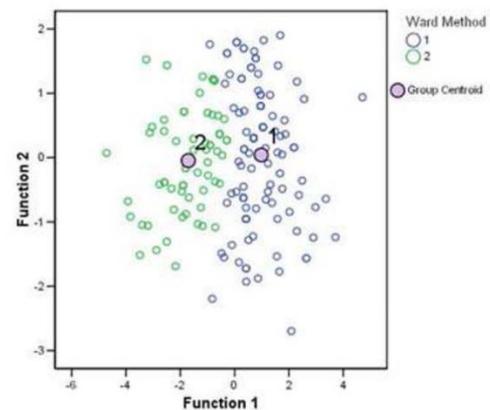


L'inspection visuelle du nuage de points a montré qu'une solution à trois grappes était distincte et optimale car confirmé par différentes méthodes.

Les Z scores avec écart type pour les dimensions SANS, ont pu définir les trois groupes que représentaient les patients avec: 1) groupe DE: n = 41, (DE plus élevé et AA plus faible) 2) Groupe AA: n = 85 (DE plus faible et AA plus élevé) et 3) LOW-NEG: n = 73 (scores faibles à la fois pour DE et AA soit un groupe de symptômes faiblement négatifs).

La deuxième étude visait à valider les résultats de la première sur un échantillon de 169 personnes répondant au critère de schizophrénie déficitaire (selon Carpenter) avec l'utilisation de l'échelle de SDS. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les 2 profils de symptômes négatifs distincts AA et DE seraient également montrés.

## Moyennes et écarts-types pour les scores des facteurs AA et DE et la solution à 2 grappes



Des valeurs plus élevées représentent une plus grande sévérité des symptômes.

Sur le nuage de point, 2 grappes se distinguent: groupe 1 (n = 105) = expression diminuée; Groupe 2 (n = 65) = Avolition-Apathie.

Les résultats indiquent qu'il y a peu de chevauchement des scores de facteur SDS parmi les groupes de patients identifiés.

Les groupes de cette 2<sup>ème</sup> étude ne différaient pas quant à l'âge, le niveau d'instruction ou l'état matrimonial.

Ces résultats renforcent la distinction de ces 2 domaines psychopathologiques et l'idée de les évaluer séparément par les cliniciens.

En combinant DE et AA dans un domaine plus général de «symptômes négatifs», les auteurs considèrent que l'on puisse perdre de précieuses informations sur l'étiologie ou les facteurs prédictifs des symptômes négatifs.

De plus lorsque de nouvelles échelles d'évaluation des symptômes négatifs sont développées, elles doivent inclure cette dichotomie AA et DE. Deux de ces échelles ont été développées en réponse à la conférence du NIMH sur les symptômes négatifs : l'échelle abrégée des symptômes négatifs, la BNSS (60), et l'entretien d'évaluation clinique des symptômes négatifs, la CAINS (61).

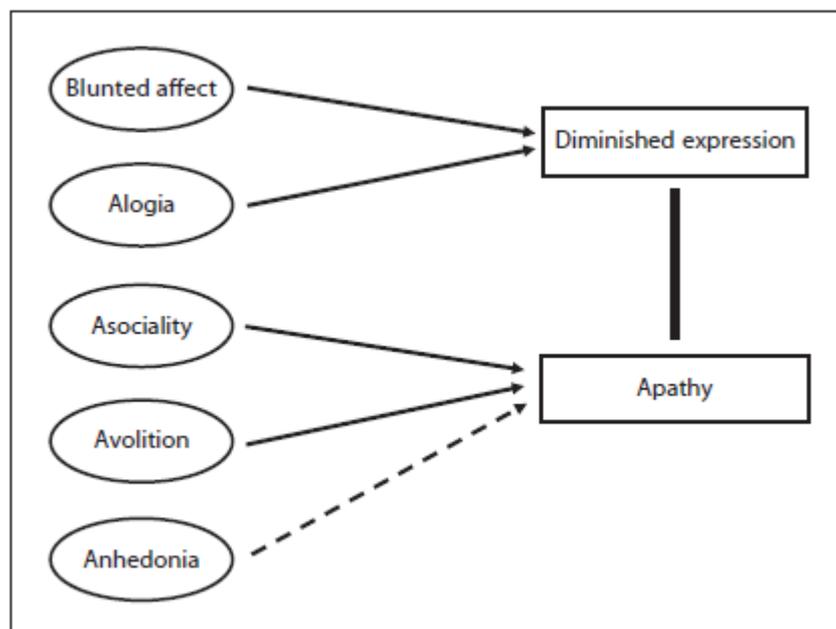
Les études pharmacologiques pourraient tirer profit du ciblage séparé des groupes AA et DE. Compte tenu des différences des processus neuronaux supposés sous-tendre ces symptômes (62) il est possible que les AA et les DE nécessitent des cibles thérapeutiques différentes.

Les AA ont tendance à être associés à des résultats plus médiocres que les DE, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un aspect plus grave de la psychopathologie (résultats sociaux et professionnels, adaptation prémorbide, cognition sociale, etc.).

Bucci reprend la structure à 2 facteurs de la dimension négative et indique les mêmes corrélats pour les deux sous-domaines: un fonctionnement social plus médiocre avec l'avolition/apathie contre des troubles cognitifs plus souvent associés à l'expression diminuée (42).

Des méthodes supplémentaires d'évaluation des symptômes négatifs ont été proposées, notamment l'auto-évaluation des symptômes négatifs, l'évaluation des symptômes négatifs dans la vie quotidienne et leur évaluation au moyen d'analyses informatisées.

#### 5 domaines regroupés en 2 facteurs de signes négatifs



Cette revue des notions historiques et contemporaines de symptômes négatifs dans la schizophrénie permet de tirer plusieurs conclusions importantes (62) :

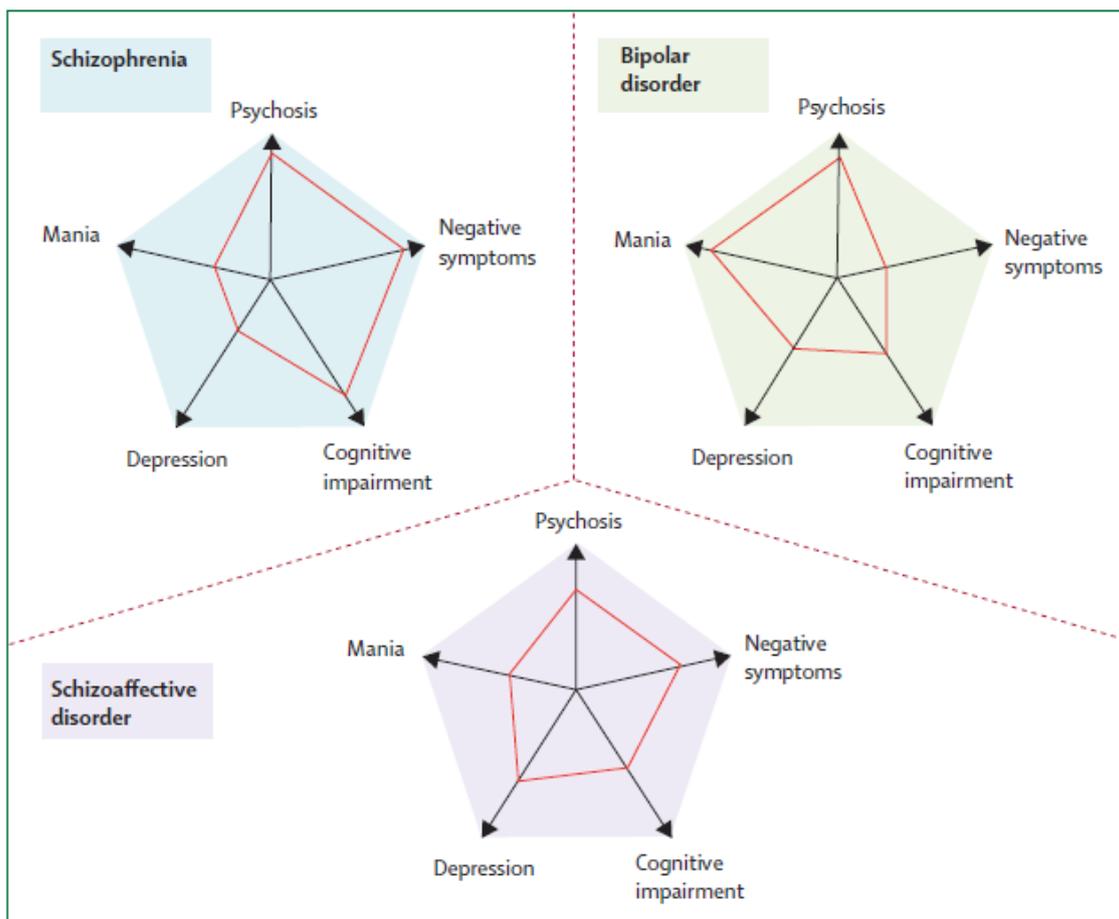
1. Les symptômes négatifs dans la schizophrénie constituent un domaine symptomatique indépendant, distinct des symptômes positifs, de la neurocognition et de la cognition sociale.
2. Dans la construction du symptôme négatif, les preuves actuelles démontrent l'existence de 2 sous-domaines:
  - Expression diminuée
  - Facteur de motivation « Avolition-Apathie »
3. Les altérations de l'attention, les affects inappropriés et la pauvreté du contenu de la parole, concepts historiquement considérés comme des symptômes négatifs, sont plus étroitement liés aux symptômes neurocognitifs ou désorganisés de la schizophrénie.
4. L'Anhédonie n'est pas un symptôme central des symptômes négatifs dans la définition la plus stricte du terme. Les enquêtes n'ont pas permis de démontrer une expérience émotionnelle diminuée malgré des déficits expressifs. Au contraire, les déficits semblent se situer dans le domaine du plaisir anticipé, concept lié à l'engagement de processus motivationnels et à la promotion d'un comportement orienté vers un objectif.
5. L'amotivation (c'est-à-dire l'avolition) est un symptôme négatif fondamental qui a un impact direct sur les résultats fonctionnels de la schizophrénie. De plus, il joue un rôle indirect supplémentaire par son influence sur le dysfonctionnement neurocognitif.

On peut souligner le parallèle entre cette position et les premières descriptions de Kraepelin et Bleuler, qui avaient identifié l'avolition au centre de la schizophrénie.

## 2.4. Tendances actuelles de la classification

### 2.4.1. Approche intégrative

Figure Lancet (63) : approche combinée catégorielle de plusieurs diagnostics psychiatriques dont on peut extraire des tendances dimensionnelles.

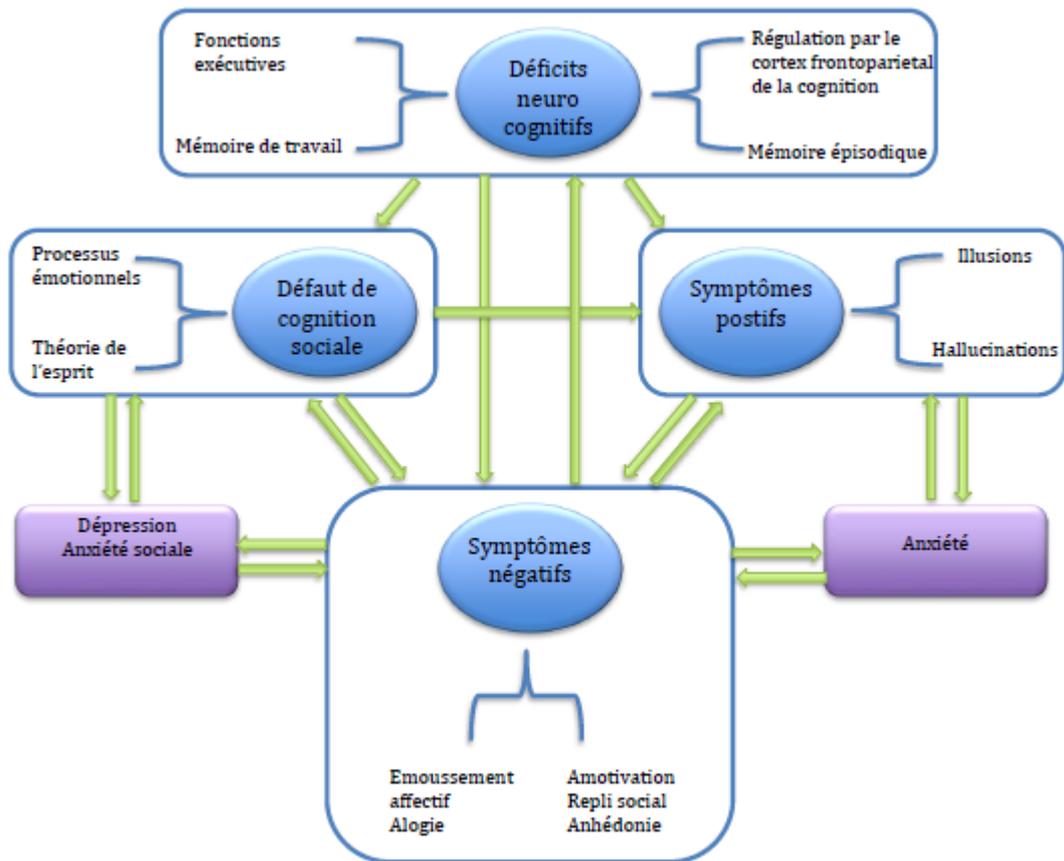


Trois patients typiques hypothétiques chez lesquels on a diagnostiqué une combinaison de représentations catégorielles et dimensionnelles de la psychopathologie.

Les diagnostics catégoriels de la schizophrénie (bleue), du trouble bipolaire (vert) et du trouble schizoaffectif (violet) sont accompagnés des scores quantitatifs du patient (reliés par des lignes rouges) sur les cinq dimensions principales de la psychopathologie.

Cette vision est également valable au sein même de la symptomatologie négative, puisqu'à l'heure actuelle, aucun consensus n'a été dégagé pour savoir si une approche catégorique ou dimensionnelle est préférable (64).

## 2.4.2. Le compas de la schizophrénie



Le compas de la schizophrénie illustre les inter-relations entre les symptômes négatifs et les autres facettes du trouble(48). Dans cette représentation particulière, toutes les routes mènent aux symptômes négatifs divisés en 2 sous domaines, l'expression diminuée (affects émoussés et alogie) et l'avolition (amotivation, asocialité et anhédonie anticipative). Réciproquement, les symptômes négatifs eux même peuvent aggraver d'autres aspects de la schizophrénie. La cognition sociale altérée est fortement liée et peut conduire à la dimension négative. Le retrait social est par exemple à la fois une caractéristique de la symptomatologie négative et une conséquence d'une cognition sociale défaillante. D'autre part, un manque de motivation pour établir un contact social renforcera les déficits de la cognition sociale. Les déficits en neurocognition, en particulier les opérations de niveau supérieur, vont aggraver les signes négatifs, tels que les mécanismes nécessaires à l'acquisition de la récompense. Dans les symptômes positifs, la paranoïa peut également provoquer des signes négatifs (secondaires). L'anxiété est souvent concomitante de la schizophrénie: elle peut être secondaire aux symptômes positifs et donc aggraver la maladie. De plus, l'anxiété sociale aura un impact direct sur le retrait social. La dépression est associée à des déficits

comportementaux liés à l'effort qui, associés à l'anhédonie, vont d'autant plus détériorer la motivation. Ces observations suggèrent que la symptomatologie négative peut, dans une certaine mesure, décupler l'influence néfaste des autres symptômes, composant un résultat fonctionnel médiocre. Notons qu'une altération de la cognition sociale peut également aggraver ou provoquer des symptômes positifs en raison d'une interprétation erronée des actions et des intentions d'autrui.

### 3. Les 5 signes négatifs

#### 3.1. Alogie

Il traduit un discours très appauvri à la fois dans sa forme et son contenu. La parole est réduite, les réponses sont brèves et peu fluides. La spontanéité est altérée avec une latence accrue voire des barrages quand la personne est interrompue dans sa pensée et sa réponse. Ces barrages se manifestent par une suspension de la parole et du discours, parfois de plusieurs dizaines de secondes, sans que l'intéressé ne donne l'impression de s'en émouvoir. Au contraire le discours peut être quantitativement adéquat mais il contient alors peu d'informations. Dans ce cas il peut être soit trop concret ou à l'opposé trop abstrait. Il peut également se présenter sous un contenu stéréotypé, avec une thématique répétitive et la difficulté de changer d'idée.

L'alogie peut être comparée à un manque de volonté dans la parole. L'entourage déplore cet appauvrissement et reste souvent perplexe face aux réponses laconiques. Cela limite progressivement les échanges et affecte la qualité des liens relationnels avec la famille, les amis mais aussi les soignants. Ainsi l'alogie contribue à majorer d'autres signes négatifs et notamment le retrait social. Sa présence étant trans-nosographique peu de données sont spécifiques à la schizophrénie.

Néanmoins on a pu montrer dans des études que le champ lexical n'était pas appauvri par rapport à une population de témoins sains ou dépressifs (65). Allen a en effet montré que bien que les patients schizophrènes ont généré beaucoup moins de mots que les témoins, les patients schizophrènes avaient autant de mots disponibles dans leurs lexiques mais étaient inefficaces pour les retrouver.

	Mean (s.d.) numbers of words produced				
	Schizophrenics	Depressed	Controls	<i>F</i> (d.f. = 2,36)	<i>P</i>
No. of words in three minutes	22 (1.7)	39 (2.0)	40 (4.3)	12.9	<0.001
Variable words	25 (2.8)	34 (6.6)	21 (2.1)	NS	
Shared words	5.2(1.0)	9.9(1.9)	12.3(3.9)	6.0	<0.01
Estimated word pool	134 (50)	111 (17)	75 (5.9)	NS	

La capacité à générer des mots alors que le lexique est resté intact était d'autant plus réduite chez les patients que leurs caractéristiques négatives étaient marquées. Les patients incohérents, en revanche, étaient plus susceptibles de produire des mots inappropriés.

**Negative features and mean (s.d.) numbers of words produced by schizophrenic patients**

	Negative feature ratings			F(d.f. = 1,17)	P
	0	1	>1		
No. of words in three minutes	28 (4.1)	22.2(4.3)	19.6(2.3)	3.7	<0.05 (1-tailed)
Variable words	26.0(2.1)	19.3(3.2)	20.9(5.4)	<1	NS
Shared words	10.0(3.1)	8.6(1.5)	6.1(1.8)	1.2	NS
Estimated word pool	113 (15)	77 (17)	96 (35)	<1	NS

Par ailleurs les patients présentant une symptomatologie positive prédominante -et donc des propos incohérents- ne produisaient pas plus de mots en 3 minutes mais produisaient une variabilité plus importante de mots et ainsi une estimation de champ lexical plus large.

**Incoherence and verbal fluency in schizophrenic patients**

	Incoherence ratings		F(1,18)	P
	0+1	>1		
Mean (s.d.) number of words in three minutes	22.7(2.8)	24.0(2.2)	<1	NS
Mean (s.d.) number of variable words	17.6(2.4)	26.4(2.6)	6.1	<0.05
Mean (s.d.) number of shared words	9.9(2.0)	7.0(1.6)	1.2	NS
Mean (s.d.) estimated word pool	61 (10)	207 (97)	7.8 (log)	<0.01
Mean (s.d.) clustering: %	17.1(1.8)	11.0(1.4)	7.5	<0.02
Mean (s.d.) number of inappropriate words	0.6(0.26)	3.9(1.4)	3.20	<0.05

Les auteurs proposent donc que la pauvreté de la parole et que l'incohérence de la parole reflètent des problèmes dans la récupération du champ lexical. Les patients dont la parole est faible mettraient fin à leur recherche prématurément, tandis que les patients incohérents commettraient des erreurs lors de la sélection des mots à utiliser.

L'étude de Sumiyoshi (66) a étudié l'association entre l'alogie et l'organisation de la mémoire sémantique en utilisant une tâche de fluidité verbale et catégorielle. Les résultats ont montré une structure sémantique désorganisée chez les patients par rapport aux contrôles. Ensuite les patients eux même ont été divisés en 2 groupes « alogien » (score  $\geq 2$ ) et « non alogien » (score  $\leq 1$ ) selon l'échelle de SANS. Les sujets « alogiens » ont montré une structure sémantique plus désorganisés bien que la quantité de mots produite soit identique. Ces résultats indiquent que la désorganisation de la mémoire sémantique pourrait contribuer à l'alogie dans la schizophrénie.

Cohen s'est intéressé aux troubles de la parole et aux capacités cognitives (67). Il a pu apporter plusieurs résultats notables. D'abord que les patients souffrants de maladies mentales sévères confondues (trouble bipolaire, dépression unipolaire et schizophrénie) présentaient une moindre performance dans presque tous les aspects -production et contenu- de la parole. Ensuite, l'appauvrissement des ressources cognitives a pour conséquence que les personnes (avec ou sans troubles mentaux) produisent moins de parole et que celle-ci était moins riche en termes sémantiques et lexicaux. De plus les patients atteints de schizophrénie et ceux souffrant de troubles affectifs ne différaient que très peu en terme de caractéristiques verbales. L'épuisement des ressources cognitives a un effet sur le temps de pause dans le discours, plus marqué chez des patients atteints de troubles mentaux sévère par rapport aux contrôles sains. Enfin, les analyses de corrélation ont mis en évidence un lien entre les déficits cognitifs et la durée moyenne des pauses.

Un travail réalisé dans l'unité de recherche de psychopathologie de l'Hôpital Sainte-Anne a utilisé la fluence verbale comme outil d'exploration des sujets à ultra haut risque de psychose (UHR) face à des sujets contrôles non UHR. Les résultats montrent que les tâches de fluence verbale sémantique sont altérées chez les sujets à ultra haut risque (les tâches de fluence verbale phonologique n'étant pas différentes). Ces résultats suggèrent que les déficits sémantiques sont présents pendant la phase prodromique, avant l'expression clinique de la psychose complète. Ce qui peut être intéressant en pratique clinique puisque ces tâches de fluence verbale sont faciles à réaliser.

Dans l'échelle de PANSS, l'alogie est coté de 1 (absence) à 7 (extrême) par les items N6 : manque de spontanéité et diminution du flux verbal, et N7 : pensée stéréotypée.

Dans la SNS, les 4 items auxquels les patients doivent répondre soit par complètement d'accord, un peu d'accord ou pas du tout d'accord sont :

« ...Je n'ai pas autant à raconter que les gens normaux... », « ...Parler me demande 10 fois plus d'efforts que la majorité des gens... », « ...On me fait souvent remarquer que je parle peu... », « ...Avec les amis et les proches j'ai envie de dire des choses, mais ça ne sort pas... ».

### 3.2. Avolition

Etymologiquement, *volo* en latin signifie vouloir, et *volition* en anglais exprime la volonté. Cette volition peut être décrite par le fait qu'un individu puisse décider puis mener à terme un plan d'action précis.

*L'Avolition* est donc un terme anglo-saxon francisé. Elle est définie par l'incapacité à initier et à poursuivre des activités orientées vers un objectif, ainsi que la diminution des intérêts et désirs (68). Le trouble est suffisamment important pour être considéré comme pathologique lorsqu'il impacte des activités tels que le travail, les études, le sport, l'hygiène personnelle et

les tâches quotidiennes. Plus la tâche nécessite un effort (physique ou intellectuel), plus le trouble est marqué, d'où les conséquences au niveau du fonctionnement socio-professionnel du sujet.

Le terme d'*Aboulie* a été choisi dans la version française du DSM 5 (69).

L'aboulie est un signe décrit dans d'autres pathologies psychiatriques, notamment dans le syndrome dépressif. Dans ce sens l'aboulie y est alors définie comme la difficulté à exécuter des actes planifiés, le manque d'initiative. Elle est définie par la perte de la volonté, d'un manque général de dynamisme, ou de motivation à poursuivre des objectifs. La personne peut montrer peu d'investissement dans le travail ou avoir peu d'intérêt pour les activités sociales.

Par ailleurs au cours de recherches bibliographiques sur l'avolition dans la schizophrénie, d'autres mots viennent compléter cette définition, venant étoffer la clinique ou créer l'amalgame avec de « faux synonymes » ? En effet il n'est pas rare de trouver dans la littérature le terme d'apathie associé à la schizophrénie.

Les auteurs entretiennent de plus le doute à travers les différents termes utilisés et leurs définitions propres.

Il semble donc nécessaire de tenter un rappel historique et conceptuel de l'avolition afin d'en comprendre les différents « synonymes » proposés dans la littérature et la subtilité des mécanismes et définitions précises qu'ils sous-tendent.

Historiquement, l'apathie apparaît dans les premières descriptions de la maladie schizophrénique. Etymologiquement l'origine grecque du mot apathie peut aussi bien se traduire par «absence de passion» que par «insensibilité émotionnelle» (70). Elle était alors considérée comme la seule voie à une vie vertueuse et heureuse à l'inverse d'émotions trop vives qui empêcheraient alors le sujet de penser rationnellement. Cette définition « ancienne » fut de mise jusqu'à la renaissance et ses penseurs.

Ce n'est qu'au début du 19<sup>e</sup> siècle que le terme d'apathie a été principalement utilisé pour se référer à des états de «non réactivité», à la fois psychologique et physique, comme en témoigne la condition de «stupeur adynamique». Ces états ont été nommés apathie affective et apathie intellectuelle (71).

Dès lors l'apathie est considérée comme un état comportemental défectueux.

En 1982 Andreasen relève que l'avolition et l'apathie amènent « au manque d'énergie et d'intérêt pour commencer et terminer diverses tâches, le patient pouvant passer la plupart de son temps assis à ne rien faire ».

En 1991, Marin propose de définir l'apathie comme un syndrome psychiatrique distinct, caractérisé par des déficits dans les comportements orientés vers un but, qui se manifestent par la diminution simultanée d'un comportement cognitif et émotionnel (72).

Il propose la perte de motivation comme le principal symptôme de l'apathie. Celle-ci est définie comme «la réalisation, l'intensité et la persistance du comportement orienté vers l'objectif».

L'apathie est alors structurée autour de 3 concepts : réduction du comportement dirigé, réduction de la cognition orientée vers les objectifs et réduction des comportements émotionnels orientés vers les objectifs.

Starkstein propose plus tard des critères diagnostiques pour l'apathie sous la forme d'une réduction du comportement et d'une cognition orientés vers un objectif (73) :

(A) Manque de motivation par rapport au niveau de fonctionnement précédent du patient ou aux normes de son âge et de sa culture, indiqué soit subjectivement, soit par l'observation d'autres personnes.

(B) Présence pendant au moins 4 semaines d'au moins 1 symptôme appartenant à chacun des trois domaines suivants:

#### Baisse du comportement dirigé vers un objectif

1. Manque d'effort ou d'énergie pour effectuer les activités quotidiennes.
2. Dépendance aux consignes des autres pour structurer les activités quotidiennes.

#### Baisse de la cognition dirigée vers un objectif

1. Manque d'intérêt pour apprendre de nouvelles choses ou pour de nouvelles expériences.
2. Absence de préoccupation concernant ses problèmes personnels.

#### Baisse simultanée du comportement dirigé vers le but avec

1. affect immuable ou plat
2. Manque de sensibilité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs.

(C) Les symptômes provoquent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou autre.

(D) Les symptômes ne sont pas dus à un niveau de conscience diminué ni aux effets physiologiques directs d'une substance.

Van Reekum et ses collaborateurs proposent une division similaire de l'apathie en domaines émotionnels, cognitifs et comportementaux (74).

Selon Marin et Wilkosz (75), l'apathie devrait être considérée comme l'expression d'une diminution de la motivation.

Mais les patients souffrant d'apathie sont généralement capables d'initier et maintenir un comportement, décrire leurs intérêts, et réagir émotionnellement à des événements et à des

expériences significatives ; bien que ces caractéristiques soient moins évidentes que chez des individus sans apathie.

Levy et Dubois ont suggéré que l'apathie ne devrait pas être définie comme un manque de motivation, au motif qu'une telle définition serait une interprétation psychologique d'un changement de comportement (76). Ils ont plutôt défini l'apathie comme un syndrome comportemental observable de la diminution des comportements volontaires.

Ils ont en outre souligné que l'ampleur de ce changement est relative à la structure comportementale antérieure de l'individu et devait se produire en l'absence de changements contextuels ou physiques. Une stimulation externe devrait pouvoir inverser le comportement.

De fait, il n'y a pas de consensus sur la question de savoir si l'apathie doit être considérée avant tout comme un trouble de dynamisme/motivation, un trouble de l'expression des émotions, ou les deux.

À l'heure actuelle, les définitions de l'apathie les plus utilisées comprennent les dimensions comportementales et cognitives de l'apathie, mais les opinions diffèrent quant à l'inclusion d'une dimension émotionnelle.

En résumé, l'apathie est de plus en plus reconnue comme un syndrome comportemental commun associé à des troubles neuropsychiatriques. Un consensus est nécessaire sur les critères de diagnostic pour faciliter les recherches futures. Du point de vue nosologique, les futures études devraient examiner le chevauchement avec d'autres affections psychiatriques et neurodégénératives et valider davantage les outils de diagnostic et d'évaluation spécifiques (77). Bien qu'elle survienne fréquemment avec la dépression et le déclin cognitif, elle est également présente chez les patients sans dépression ni déficits cognitifs.

Marin a considéré qu'aboulie et apathie se situaient dans un continuum de déficits motivationnels et émotionnels, l'aboulie étant la manifestation la plus grave.

Kiang et ses collaborateurs ont montré que l'apathie n'était pas significativement liée aux symptômes positifs de la schizophrénie ou aux symptômes dépressifs, ce qui suggère que l'apathie est un domaine comportemental indépendant. Ils ont également constaté que l'apathie était le facteur prédictif le plus puissant de résultats fonctionnels médiocres dans la schizophrénie (78). D'ailleurs les sujets schizophrènes en sont conscient et l'identifient comme le symptôme le plus gênant (79).

## Traduction de l'avolition par aboulie dans le DSM 5

### Schizophrenia

---

#### Diagnostic Criteria

**295.90 (F20.9)**

- A. Two (or more) of the following, each present for a significant portion of time during a 1-month period (or less if successfully treated). At least one of these must be (1), (2), or (3):
1. Delusions.
  2. Hallucinations.
  3. Disorganized speech (e.g., frequent derailment or incoherence).
  4. Grossly disorganized or catatonic behavior.
  5. Negative symptoms (i.e., diminished emotional expression or avolition).

---

### Schizophrénie

**295.90 (F20.9)**

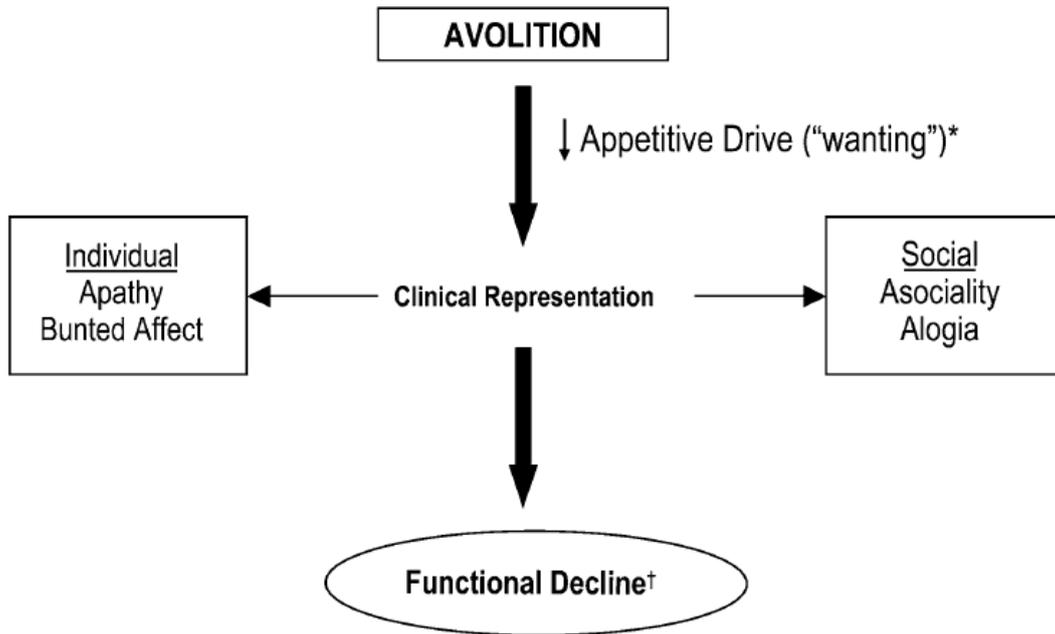
- A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :
1. Idées délirantes.
  2. Hallucinations.
  3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).
  4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
  5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

Ce faisant, nous reconnaissons également une complexité sémantique au sujet de l'avolition. Est-elle synonyme de perte de motivation, d'amotivation ou d'apathie. Les auteurs maintiennent «avolition» qui correspond à la description d'origine, bien qu'à première vue, on puisse considérer les termes comme interchangeables.

Des auteurs suggèrent que l'apathie pourrait être la description la plus utile. Définie comme une réduction quantitative du comportement orienté vers un objectif, le terme apathie présente l'avantage de ne pas invoquer les mécanismes sous-jacents difficiles à définir (76).

Une autre approche pour comprendre la relation entre anticipation de récompense et avolition consiste à évaluer la quantité d'effort qu'une personne est disposée à exercer pour obtenir une certaine récompense. L'attention récente s'est concentrée sur les paradigmes expérimentaux qui mesurent l'effort cognitif, perceptuel et physique. Les premiers résultats d'études explorant les caractéristiques psychométriques de différentes mesures semblent prometteurs (80). On a par exemple donné des tâches nécessitant un effort cognitif ou physique en échange d'une récompense monétaire. Le niveau d'effort était accru d'un essai à l'autre pour trouver le «point d'arrêt» du sujet, c'est-à-dire le moment où le sujet n'est plus disposé à faire des efforts pour obtenir la récompense offerte. Les sujets atteints de schizophrénie ont tendance à avoir des scores de points d'arrêt inférieurs ou équivalents aux témoins, et ce point d'arrêt inférieur est associé de manière significative à un déficit de motivation plus important (81–83). Les zones du cerveau qui semblent participer au calcul du coût de l'effort escompté sont le cortex préfrontal dorsomédial et le cortex insulaire (84).

Avolition comme construction principale des symptômes négatifs (62)



\*Consummatory drive ("liking") remains intact

†Adversely influenced by other symptoms as well e.g., positive; cognitive (neuropsychological and social cognition)

La perte de volonté est associée à des caractéristiques cliniques visibles dans les comportements individuels et sociaux altérés. Il s'en traduit rapidement une détérioration fonctionnelle progressive pouvant être observée dès les prodromes de la maladie, avant les symptômes psychotiques. Les individus peuvent éprouver du plaisir, cependant, ce qui est perçu comme agréable n'est plus suffisant pour rechercher de nouveaux objectifs. Les rares intentions exprimées sont peu, voire jamais, concrétisées.

L'avolition est source de déconnection existentielle, relationnelle et socio-professionnelle.

Dans la PANSS, l'avolition n'est pas directement intégrée dans l'échelle négative, mais dans l'échelle de psychopathologie générale, en G13 trouble de la volition.

Dans la SNS les 4 items correspondants sont : « ...Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés... », « ...C'est dur de rester très régulier dans les activités de tous les jours... », « ...Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie... », « ...Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie... ».

### 3.3. Anhédonie

L'anhédonie est la diminution de la capacité à éprouver des émotions agréables ou du plaisir face à un stimulus positif. Elle est spontanément exprimée par les personnes qui en souffrent, se plaignant de n'avoir «goût à rien ». Le retentissement dans la vie quotidienne est flagrant. Les repas ne servent qu'à apaiser la faim, il n'y a que peu ou pas d'activités de loisirs. Le malade semble indifférent à ses proches au risque de leur apparaître comme froid et distant, même s'il en est dépendant. Il a une vie sentimentale et/ou sexuelle très pauvre.

Elle a toujours été considérée comme une caractéristique essentielle de la dépression et de la schizophrénie (85). Résistante au traitement conventionnel elle est incluse parmi les symptômes négatifs de cette maladie (86).

Son expression est transnosographique, étant avec la tristesse de l'humeur un des 2 piliers diagnostic de la dépression. Or il est important de remarquer que dans la schizophrénie sa présence est constante chez un tiers des personnes, alors qu'elle n'est que passagère dans la dépression une fois la maladie en rémission (87).

Il faut bien distinguer l'anhédonie et l'athymhormie qui est un défaut de dynamisme vital et thymique avec lequel on le confond souvent. Ce dernier est à l'origine d'un désintérêt, d'une inertie et d'un émoussement affectif, chez les patients atteints de schizophrénie.

L'expérience des émotions positives lors des évaluations cliniques - basées sur des entretiens - semble avoir été réduite chez les personnes atteintes de schizophrénie. Pourtant le recours à des procédures d'induction d'émotions dans des conditions de laboratoire a montré que les patients schizophrènes ne différaient pas des sujets contrôles dans leur comportement réponse aux stimuli (88). Cette divergence est attribuée aux limites des instruments d'auto-évaluation, considérés comme plus exigeants sur le plan cognitif que les mesures de laboratoire (89). De plus dans la dépression comorbide de la schizophrénie il est extrêmement difficile de caractériser cliniquement l'étiologie de l'anhédonie en particulier en schizophrénie aiguë (90).

Selon des recherches récentes, le concept d'Anhédonie devrait être divisé en au moins deux aspects distincts. D'abord en une expérience réduite de plaisir dérivée d'activités agréables en cours, également appelée anhédonie consummatrice. Celle-ci semble être relativement intacte dans la schizophrénie. Et une capacité réduite à anticiper le plaisir, également appelée anhédonie « anticipative », qui semble caractériser les personnes schizophrènes (91,92). Cependant, certaines études n'ont pas permis de confirmer que l'anhédonie anticipatrice était spécifique à la schizophrénie, car elle a également été retrouvée chez des patients déprimés (93). De plus, ces aspects du déficit d'expérience hédonique dans la schizophrénie sont plus souvent considérés comme faisant partie des aspects de la motivation. La capacité à anticiper toute récompense est primordiale pour motiver un comportement visant à obtenir un résultat attendu agréable, bien que non disponible immédiatement (94).

Les anomalies rencontrées pour les expériences plaisantes dans la schizophrénie ont également été conçues comme des difficultés à rendre compte d'expériences passées ou futures. Il a pu être proposé de remplacer le terme anhédonie par «un comportement réduit dans la recherche du

plaisir » ou une « conviction réduite de plaisir » (95). Des preuves en neurocognition semblent appuyer cette conceptualisation, car elle montre qu'anticiper les événements futurs repose sur les mêmes processus neuronaux que ceux impliqués dans la mémoire épisodique (96).

En résumé, l'opinion qui prévaut aujourd'hui est que les personnes atteintes de schizophrénie ont une capacité préservée de faire l'expérience du plaisir. Ils font en revanche preuve de défaut d'anticipation du plaisir et de mise en œuvre de comportements de recherche du plaisir. Les mécanismes sous-jacents à ces déficits peuvent relever de certains aspects de la motivation (anticipation des récompenses ou évaluation de l'effort) ou du fonctionnement cognitif (altération de la mémoire épisodique perturbant la capacité du sujet à se souvenir d'expériences agréables antérieures) (62).

La PANSS n'a pas de cotation spécifique à l'anhédonie.

Les 4 items faisant référence à l'anhédonie dans la SNS sont : «...Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres... », « ...J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au cours des activités que je choisis... », «...Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir... », «...Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt... ».

### 3.4. Repli social

Le repli social se définit comme une diminution de l'initiation des interactions sociales (18); soit par indifférence ou faible motivation/désir au contact social. L'intérêt du temps passé avec les autres y compris la famille et les amis est amoindri. On peut y classer la perte d'intérêt pour les relations intimes indépendamment de tout problème somatique.

On peut évoquer la cognition sociale qui est un autre domaine de la schizophrénie mal traitée. Elle s'applique aux mécanismes permettant de comprendre et d'interpréter les états mentaux, les gestes, les comportements et les expressions faciales d'autrui (97). Elle englobe la compréhension des modes de communication verbale et non verbale. La relation entre asocialité et cognition sociale est probablement complexe. Une motivation réduite à participer à des activités sociales entraîne un développement médiocre de la cognition sociale (98), et réciproquement une mauvaise cognition sociale entrave la reconnaissance des signaux de récompense lors des interactions sociales. Il en résulte anhédonie, motivation médiocre et asocialité.

Les personnes atteintes de schizophrénie ont donc un fonctionnement social altéré (99,100). En outre, certaines facettes de l'affect émoussé, telles que la perte de l'intonation de parole appropriée (prosodie) sont également inhérentes à une altération de la cognition sociale (48). Malheureusement, les études ont généralement porté sur l'association entre les symptômes négatifs en général (non axés sur l'asocialité) et la cognition sociale. Les résultats ont été

mitigés. Certains auteurs décrivent des associations significatives et d'autres n'ont signalé aucune association. Les raisons de ces divergences peuvent inclure le manque de focalisation sur l'asocialité. Mais aussi le manque de contrôle des variables confondantes telles que les déficits intellectuels, la durée de la maladie ou l'utilisation d'instruments d'évaluation des symptômes négatifs, notamment les mesures cognitives ou la désorganisation.

Le repli social est souvent antérieur à l'apparition de la schizophrénie (101) et se manifeste également dans les troubles de la personnalité schizoïde et les troubles du spectre autistique (102). Les points communs et les différences de phénoménologie et de physiopathologie entre ces troubles doivent encore être élucidés.

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, ce repli est actuellement défini comme une réduction de l'initiative sociale en raison de la perte d'intérêt pour la formation de relations étroites avec les autres. Il ne devrait pas être défini qu'en termes purement comportementaux, mais d'abord comme une réduction de la motivation pour les contacts sociaux (désir pour les interactions sociales et les liens sociaux étroits) (103).

Dans l'évaluation de l'asocialité, les échelles SANS et le PANSS s'appuient principalement sur le comportement du sujet. Les notations CAINS et BNSS sont basées à la fois sur la motivation interne (intérêt et désir de relations proches et amitiés) et sur les aspects comportementaux (engagement réel dans des activités sociales).

Malgré le rôle central que joue le repli social dans l'évolution de la maladie, peu d'études ont exploré ses mécanismes physiopathologiques.

Felice Reddy et al (80) l'ont étudié à l'aide du modèle d'approche comportementale de Gray. Ils ont utilisé un système d'activation comportementale (« BAS » : système de récompense sensible aux stimuli positif) et d'évitement comportemental (« BIS » : système d'inhibition comportementale sensible aux stimuli aversifs, activés par les stimuli d'anxiété, de nouveauté et de peur). Ils ont classé les sujets en fonction de la présence de symptômes négatifs et de différents niveaux de scores BIS et BAS. Parmi les sujets présentant des symptômes négatifs élevés, les auteurs ont identifié deux sous-groupes présentant des profils d'approche / d'évitement différents conduisant au repli social. L'un était caractérisé par des tendances à l'évitement (inhibition élevée / activation modérée) et l'autre était caractérisé par un manque de motivation à l'approche (inhibition / activation faible). Le premier sous-groupe s'intéressait aux relations, mais les évitait car elles étaient perçues comme aversives et anxiogènes. Les seconds n'appréciaient pas les liens d'amitié, montraient un intérêt moindre pour les personnes et une volonté réduite pour développer des liens interpersonnels étroits. Seul ce dernier sous-groupe correspondrait à la définition actuelle de l'asocialité.

Bien qu'un lien entre asocialité et cognition sociale ne puisse être exclu, il reste à préciser l'étendue et la nature de cette association (104).

Récemment, plusieurs études ont suggéré une implication de l'ocytocine dans l'asocialité des patients atteints de schizophrénie, ainsi que des personnes atteintes de troubles du spectre autistique. Chez les mammifères, l'ocytocine est impliquée dans la neuromodulation centrale

du comportement social. Les recherches actuelles tentent de clarifier son rôle au sein des circuits neuronaux sous-jacents aux interactions sociales. Une association entre des taux d'ocytocine endogènes plus faibles et une plus grande sévérité des symptômes négatifs, y compris l'asocialité, a été mise en évidence (105).

Dans l'échelle de PANSS, l'item N4 fait référence au repli social passif, et on retrouve en G16 l'évitement social actif.

Dans la SNS, les items correspondant sont : «...Je préfère être seul dans mon coin...», «...Je suis mieux quand je suis seul car je me sens mal à l'aise avec une personne proche...», «...Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien...», «...Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s (courriers, téléphone, ou SMS etc...)...».

### 3.5. Eroussement affectif

Il est défini comme la réduction de l'intensité et de la gamme d'expression émotionnelle observée, qu'elles soient positives ou négatives, via des modes de communications verbaux ou non. La prosodie (intonation de la voix), l'expression du visage, les gestes des mains ou les mouvements corporels en font partie (106). Son évaluation est basée sur l'expression spontanée d'émotions observée lors de l'entretien clinique, ou sur des expressions d'émotions en réponse à des instructions de l'intervieweur. Cela nécessite une observation attentive du patient car l'éroussement affectif mesuré ne se base pas sur le contenu, mais sur son expression multi dimensionnelle. Les individus donnent l'impression d'être détachés, indifférents, et peu réactifs. La mimique est inexpressive, avec peu de mouvements faciaux. L'intonation de la voix est monocorde, parfois inaudible. Les patients présentent une froideur émotionnelle et semblent indifférents aux sollicitations.

La définition de l'éroussement affectif et son mécanisme sont souvent mal compris par les étudiants. L'expression extérieure des affects est amoindrie à des degrés variés mais le vécu émotionnel du patient est préservé. En effet les ressentis des patients schizophrènes peuvent être particulièrement intenses. C'est leur traduction « phénoménologique » qui est filtré à des degrés variables jusqu'à leur absence observée.

L'affaiblissement des émotions est inclus dans les échelles d'évaluation des symptômes négatifs couramment utilisées, telles que la PANSS, la SANS, l'Enquête d'évaluation clinique des symptômes négatifs (ECAIC) et l'Échelle brève des symptômes négatifs (BNSS).

Dans le PANSS, l'évaluation porte sur l'expression du visage et les gestes de communication. Dans la SANS, davantage de fonctionnalités sont prises en compte: expression faciale, gestes expressifs, contact visuel, réactivité affective et inflexions vocales.

La majorité des études ont montré que les patients schizophrènes avec ou sans traitement médicamenteux présentaient une réduction des expressions faciales pour toutes les émotions, impliquant à la fois la fréquence et l'intensité, jusqu'à l'absence totale de changement au cours d'une conversation (80).

Des études basées sur l'électromyographie ont fourni des mesures objectives des expressions faciales. La plupart d'entre elles ont rapporté qu'en réponse aux stimuli émotionnels, les schizophrènes avaient une activité zygomatique comparable ou moins intense (généralement associée à une émotion positive) et une activité des fronceurs des sourcils comparable ou supérieure (généralement associée à une émotion négative) (107). L'activité accrue des fronceurs des sourcils n'indique pas nécessairement une plus grande expression de l'émotion chez les sujets schizophrènes, car l'activité de ce muscle reflète également l'effort, la concentration ou la perplexité. En outre, même si ces microexpressions subtiles d'émotions ne nuisent pas aux personnes schizophrènes, leur incapacité à montrer des expressions observables clairement détectables par des personnes avec lesquelles ils interagissent aurait tout de même un impact sur leurs interactions sociales. Healey et al (108) ont démontré que les expressions émotionnelles des patients sont mal perçues par le grand public.

La majorité des études comparant l'expression vocale des sujets atteints de schizophrénie par rapport à des sujets en bonne santé ont rapporté des émotions spontanées moins précises chez les premiers. La déficience concerne tous les paramètres de la parole, ce qui suggère un déficit global de prosodie (109).

Des études visant à fournir une évaluation objective de l'expression vocale chez les personnes schizophrènes ont utilisé des méthodes d'analyse acoustique informatisée de la parole. Ces études ont confirmé le déficit d'expression vocale chez les schizophrènes par rapport aux témoins (110).

Les gestes expressifs aident à définir qui parle à qui, qui parlera ensuite, le niveau réciproque de compréhension, d'intérêt et d'attention pour la conversation en cours. Un certain nombre d'études ont noté une réduction globale du comportement non verbal des patients, notamment des mouvements de la tête et du corps, du regard et des gestes du patient lors des interactions (111).

Un affect émoussé est observé chez les personnes atteintes de schizophrénie à la fois avec et sans traitement, excluant ainsi la possibilité que le symptôme soit forcément iatrogène aux antipsychotiques (112).

La possibilité qu'une diminution de l'expression de l'émotion soit due à une réduction de l'expérience émotionnelle interne du sujet n'est pas étayée par les preuves disponibles, en particulier pour les émotions négatives (113).

L'hypothèse principale sur la pathogenèse de l'affect émoussé et de ses composants inclut les anomalies d'identification et de discrimination des émotions. Il s'agirait de troubles dans la perception de signaux sociaux non verbaux (affectif facial, prosodie et gestes corporels), ou dans la perception d'une activité motrice moindre. En ce qui concerne la première hypothèse, plusieurs études ont signalé des déficits de perception des signaux sociaux non

verbaux (114). Cependant, une association entre un déficit de perception des signaux sociaux non verbaux et une expression diminuée de l'émotion ou des symptômes négatifs n'a pas été systématiquement trouvée (59).

En ce qui concerne l'hypothèse alternative, c'est-à-dire un déficit d'expression motrice, il convient de mentionner que les patients présentant des anomalies motrices ont tendance à présenter des troubles de la communication non verbale. Les mécanismes sous-jacents peuvent varier (par exemple, des anomalies des ganglions de la base ou des dysfonctionnements du lobe frontal) selon les composants de l'affect émoussé. Un fonctionnement anormal du système neuronal miroir a également été récemment émis pour hypothèse (115). Cette hypothèse pourrait lier le déficit de perception sociale aux anomalies motrices. Un dysfonctionnement dans le mécanisme miroir du comportement gestuel pourrait sous-tendre les difficultés des patients à produire une imitation ou une pantomime. Cependant, nous ne pouvons pas supposer que les mécanismes sous-jacents à l'imitation ou à la pantomime s'appliquent également au comportement expressif spontané.

Dans la PANSS ce sont les items N1 Emoussement de l'expression des émotions, et N2 Retrait affectif qui sont utilisés.

Les questions correspondantes dans la SNS sont : «...On me dit que je ne parais ni triste ni gai et que je ne me mets pas souvent en colère...», «...Il y a plein de choses gaies ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné...», «...Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gai ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire...», «...Il n'est pas facile pour une personne de connaître mes émotions...».

#### **4. Les symptômes négatifs secondaires**

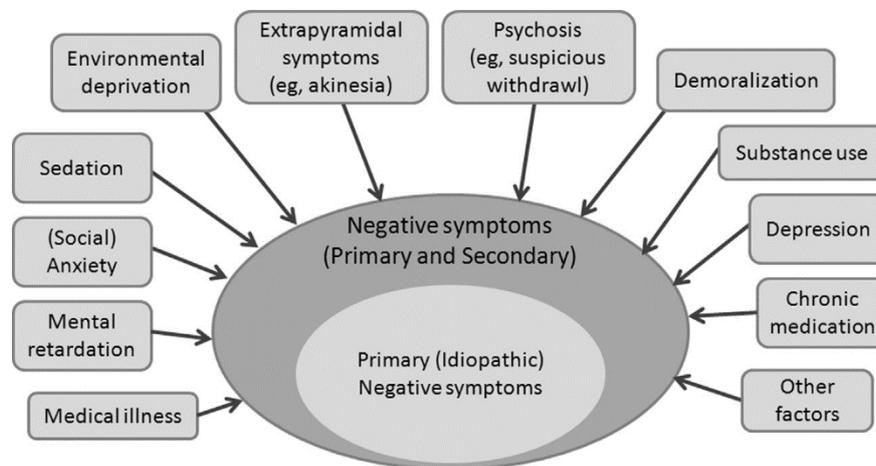
Les symptômes négatifs dits primaires ont un noyau caractéristique intrinsèque à la schizophrénie elle-même. Tout comme les symptômes positifs ils sont inhérents la maladie. Ils sont donc considérés comme la manifestation directe de la physiopathologie de la schizophrénie décrite par Carpenter. La cause précise des symptômes négatifs primaires, cependant, reste une question de débat en cours entre les modèles neurodéveloppementaux, génétiques ou encore neurodégénératifs (116,117). Ils sont susceptibles d'être dans ce cas « plus » péjoratifs que les symptômes négatifs secondaires qui seraient plus accessibles au traitement (118).

En effet les symptômes négatifs secondaires sont causés par d'autres déterminants. On peut y trouver des pathologies comorbides tels que la dépression, un trouble anxieux, des toxiques, un retard mental. Les effets secondaires des traitements antipsychotiques en font également parti (119).

La symptomatologie négative chez les patients peut refléter des causes multiples et comprendre un composite de formes primaires et secondaires difficiles à différencier. Les troubles sont parfois complexes à évaluer car ils peuvent être dans un continuum avec la normalité.

### Principaux facteurs de symptômes négatifs secondaires (120)

Induction et aggravation des symptômes négatifs par divers facteurs liés à la schizophrénie.

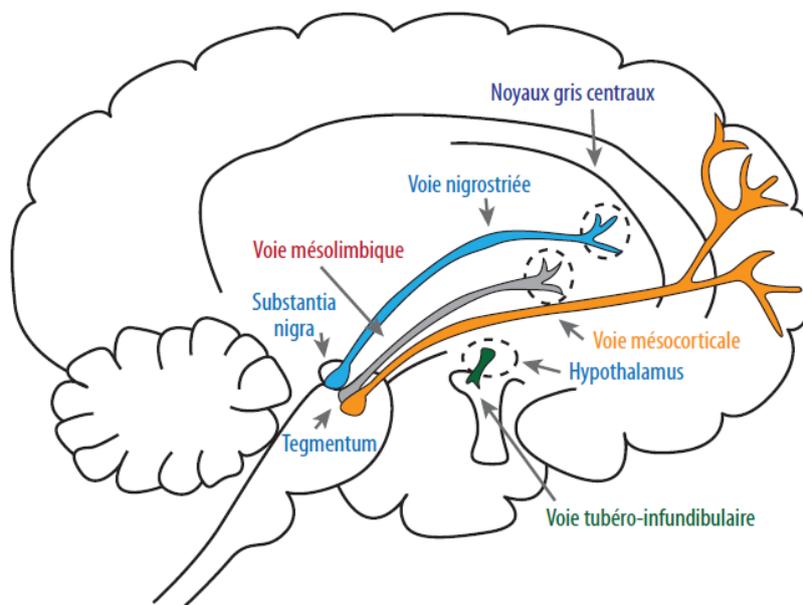


Le terme « démoralisation » a été proposé, pour décrire une humeur dysphorique qui peut changer en fonction de circonstances extérieures ; notamment la souffrance physique importante dans le cadre d'une pathologie organique grave (121).

Si l'on considère qu'un symptôme négatif peut être attribué clairement à l'un de ces facteurs, on ne doit pas le prendre en compte pour diagnostiquer la schizophrénie.

## 4.1. Effets secondaires du traitement

### Antagonisme des antipsychotiques sur les 4 voies dopaminergiques (122)



Le blocage des récepteurs D2 de la voie nigrostriée par les antipsychotiques est responsable de l'apparition de symptômes extrapyramidaux (123).

Parmi ceux-ci on retrouve des symptômes parkinsoniens comme la rigidité extrapyramidale ou l'akinésie responsable du faciès figé atténuant l'expressivité du patient et tronquer le comportement émotionnel « normal » attendu.

On parle également de dysphorie aux neuroleptiques (124) comme effet secondaire et sous-reconnu des médicaments antipsychotiques responsable de changements désagréables dans le niveau de vigilance, l'humeur voire la motivation.

Les réponses dysphoriques surviennent tôt pendant le traitement et se manifestent généralement par une aversion pour les médicaments. La dysphorie qui persiste dans le temps peut avoir des conséquences cliniques défavorables telles que le non-respect du traitement, la toxicomanie, de mauvais résultats cliniques, une augmentation des tendances suicidaires et une qualité de vie compromise. L'action bloquante dopaminergique dans le cortex préfrontal et l'enveloppe du noyau accumbens serait le mécanisme responsable des réponses dysphoriques. Les antipsychotiques de deuxième génération sont moins susceptibles de provoquer ces réponses dysphoriques.

La distinction entre d'authentiques symptômes négatifs primaires et des effets secondaires médicamenteux dépend souvent du jugement clinique. Concernant le type de médicament antipsychotique, les effets d'un ajustement de la dose, et les effets des médicaments anticholinergiques peuvent amoindrir ces effets indésirables.

#### 4.2. Sous stimulation environnementale

La maladie est souvent source de préjugés péjoratifs par la population ne connaissant pas le trouble. Le langage populaire et médiatique de « schizophrénie » renforce ce phénomène. Il en découle insidieusement une diminution de l'entourage, jusqu'au repli social.

Une sous stimulation environnementale chronique peut être responsable d'une apathie apprise ou d'une perte de volonté.

#### 4.3. Réaction secondaire au Syndrome Hallucinatoire et Syndrome de persécution

Parmi les thématiques principales du syndrome délirant, on retrouve la mégalomanie, le mysticisme, les idées de références, les délires somatiques.

Mais le thème le plus fréquent est celui de la persécution. Le patient peut ainsi à des degrés d'intensités croissantes, avoir la conviction d'être en proie à un monde hostile, se sentir victime de préjudices, sujet d'allusions malveillantes, cible d'une surveillance ou d'une conspiration (125).

De même les hallucinations acoustico-verbales ou intrapsychiques sont majoritairement de connotations négatives, renforçant et entretenant le syndrome délirant associé.

Pour le patient il y a peu de stratégies pour « se protéger » de ce syndrome de persécution. Il peut tenter différentes stratégies de coping selon ses ressources. La réaction logique à la persécution est alors de se réfugier avec pour conséquence l'évitement actif des lieux qui seraient source de danger et « persécutogène ». Les activités sociales s'en trouvent à nouveau réduites.

#### 4.4. Comorbidité Dépressive

On estime la dépression comorbide à la schizophrénie chez 50% des patients (126), avec une incidence de symptômes dépressifs de 60% (127). A partir de là il est important de faire la distinction primaire ou secondaire afin d'adapter la prise en charge. L'anhédonie, avec la tristesse de l'humeur, représente le critère diagnostique majeur dans la dépression. A cette fin, l'échelle de dépression de Calgary pour la schizophrénie (128) a été spécialement conçue.

Le repli sur soi à travers la claustromanie, la clinophilie peuvent avoir une origine thymique (129).

La distinction difficile entre des symptômes négatifs et des symptômes dépressifs peut être faite par les autres symptômes présents. Par exemple les sujets présentant des symptômes dépressifs ressentent typiquement un affect douloureux intense, alors que les sujets schizophrènes ont plutôt des affects appauvris ou vides.

Il faut également noter l'apparition possible et caractéristique de l'épisode dépressif post-psychotique (130).

#### 4.5. Prise de Toxiques

La toxicomanie, qu'il s'agisse d'usage nocif, d'abus ou de dépendance, est une comorbidité addictologique majeure en psychiatrie. Dans le trouble schizophrénique cette association est prépondérante jusqu'à représenter plutôt la règle que l'exception (131). Une des premières études de grande ampleur, l'enquête ECA (Epidemiologic Catchment Area) publiée en 1990 estimait que cette comorbidité touchait 47 % des personnes atteintes de schizophrénie (dont la proportion augmente avec la gravité de la maladie), comparativement à 13,5 % dans la population générale. Plus de la moitié des personnes qui souffrent de schizophrénie ont des antécédents de toxicomanie (132). Ces patients ont 4,6 fois plus de problème d'addiction que les personnes indemnes de maladie psychiatrique (3.3 fois plus pour l'alcool et 6.2 fois plus pour toute autre drogue que la population générale). Nous signalons que ces chiffres ne prennent pas en compte la consommation de tabac estimée à 70% chez les schizophrènes contre 30% en population générale française (133).

Ainsi en écartant le tabagisme et la consommation de café, les drogues les plus consommées sont par ordre d'importance : l'alcool > le cannabis > les amphétamines > la cocaïne (134).

L'alcool et la marijuana renforcent les effets nicotiques. Le cannabis est donc la substance illicite la plus consommée dans notre population étudiée.

Devant les preuves de causalité entre l'apparition de schizophrénie et consommation de THC (chez individus vulnérables) et les mauvais résultats chez les patients psychotiques consommateurs, le cannabis est le toxique le plus étudié dans la littérature.

Le principe psychoactif, le Delta9-tetra-hydro-cannabinol (Delta9-THC), a montré son action dans le risque de décompensation psychotique (135). Il agit sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 qui régulent la neurotransmission glutamatergique et GABA et potentialise également la libération de dopamine.

Souvent la comorbidité addictologique vient poser la question du double diagnostic.

Aussi la consommation de toxiques à visée « apaisante » avec comme effets secondaires la majoration de signes positifs mais aussi négatifs a été mesurée avec une corrélation significative pour les consommateurs de doses élevées (136).

Dans un autre registre on peut également remarquer que les consommateurs ont une compliance thérapeutique moindre.

Et quand bien même la prise du traitement est respectée, il peut y avoir une résistance aux antipsychotiques par modification des systèmes dopaminergiques méso-limbiques. Des doses plus élevées de médicaments peuvent alors être nécessaires pour contrôler les symptômes avec le risque de majorer un syndrome extrapyramidal.

Il existe certaines preuves que les symptômes négatifs peuvent varier en fonction des antécédents de toxicomanie. Les patients consommant des substances présentent une plus grande variabilité de leurs symptômes que les non-utilisateurs. Fait intéressant, des troubles cognitifs plus graves ont été associés à des symptômes négatifs plus stables (32).

Certains auteurs ont débattus des raisons de cette consommation.

Une première hypothèse considérait que les motivations étaient les mêmes que dans la population générale à savoir un usage récréatif pour se détendre ou avoir du plaisir (137).

Puis l'hypothèse de «l'automédication» s'est peu à peu imposée. Selon elle, les patients atteints de schizophrénie consommeraient du cannabis afin de -par ordre de fréquence- pallier à l'ennui, faire des choses avec autrui, améliorer leur humeur ou anxiété, et atténuer les symptômes de la psychose (138).

G. Awad a repris ce concept d'automédication en établissant le lien entre schizophrénie et addiction par le modèle de la dysphorie induite par les antipsychotiques (139).

Les patients traités par neuroleptiques qui rapportent un état subjectif désagréable, toléreraient moins la prise du traitement, compromettant l'adhérence thérapeutique. Ces phénomènes ont reçu diverses terminologies dans la littérature ancienne, appelées parfois «toxicité comportementale», «dépression akinétique», «anhédonie induite par les neuroleptiques» et «dysphorie neuroleptique».

Si l'association entre la dysphorie aux antipsychotiques et la toxicomanie est forte, elle ne peut cependant pas être considérée comme causale, car l'abus de substances peut souvent précéder les premiers symptômes psychotiques et les premiers traitements.

Une hypothèse émise sur cette prise de toxique est la recherche de « récompense dopaminergique » exacerbée par les antipsychotiques de première génération qui bloquent de façon plus continue les récepteurs dopaminergiques (140).

Ces informations ont donc des implications pour le choix de l'antipsychotique utilisé dans le traitement de la psychose associée à l'abus de substance. La préférence pour le choix d'un antipsychotique dans une telle situation doit être basée sur les propriétés pharmacologiques des médicaments, en choisissant un antipsychotique à faible pouvoir antagoniste ou un

antipsychotique qui ne reste pas longtemps sur le récepteur de la dopamine. Le blocage chronique de la dopamine peut conduire à une régulation positive post-synaptique, ce qui accentue l'effet des drogues.

Cette hypothèse peut également expliquer pourquoi tous les consommateurs ne deviennent pas forcément dépendants, perdant le contrôle de leur consommation, comme initialement suggéré par Duncan sur l'hypothèse de l'automédication. Les personnes vulnérables à un état de dépendance sont différentes sur le plan neurobiologique et constituent un sous-groupe caractérisé par un faible fonctionnement de la dopamine striatale (141).

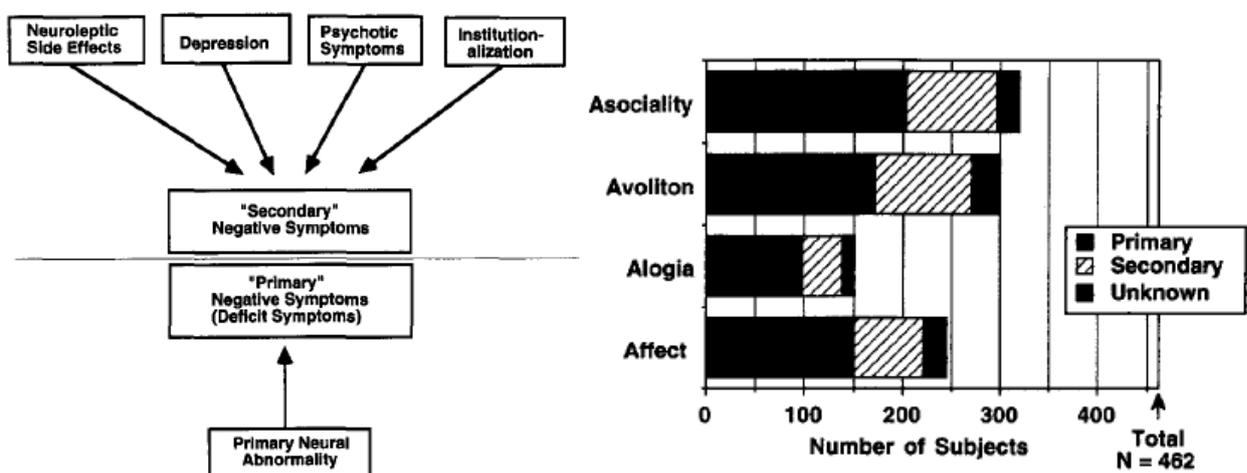
## 5. Distinction entre symptomatologie négative primaire et secondaire

Pour tenter une première distinction en faveur de symptômes négatifs strictement primaires, le meilleur indicateur est peut-être leur persistance en dépit des efforts pour résoudre chacune des sources de symptômes secondaires.

Il convient de distinguer un symptôme d'une cause et d'une conséquence. Par exemple le retrait social, est une expression de la diminution de la motivation sociale (cause). Mais il est également une conséquence de la cognition sociale altérée ou un facteur associé de l'humeur dépressive.

Cela nous amène à une troisième remarque selon laquelle les symptômes négatifs pourraient avoir plusieurs causes convergentes, sous tendues par des substrats neuronaux différents. Ainsi, l'association d'une motivation sociale altérée, d'un déficit de cognition sociale et d'anxiété sociale vont mener inexorablement vers un retrait social.

Flaum 1995 s'est intéressé à la distinction clinique entre les 2, à l'aide de la SANS. Sa conclusion était l'incapacité à distinguer avec fiabilité les signes primaires des secondaires (142).



On demandait aux évaluateurs une approche empirique : "notez ce que vous voyez, pas ce que vous pensez". En effet, si l'affect d'un patient semblait émoussé mais que le clinicien qui remplissait le SANS estimait que cela était secondaire aux neuroleptiques, ce jugement ne serait pas reflété dans l'étude.

Bien que l'évaluation clinique fût transversale, les symptômes négatifs ont été jugés primaires environ deux fois plus souvent que les symptômes secondaires. Néanmoins la fiabilité inter-évaluateur était marginale et le test-retest médiocre.

A la lumière de ces résultats, la distinction primaire / secondaire ne devrait donc pas être incorporée dans les critères de diagnostic.

Dans un contexte de recherche, les causes secondaires de symptômes négatifs doivent être évaluées de manière concomitante pour ensuite être prise en compte dans des analyses multivariées. Mais cette approche ne tire pas parti du jugement clinique, qui peut ne pas être correctement approché par les outils statistiques.

Il est également difficile à appliquer dans des contextes dépourvus d'infrastructure de recherche. Il est important de souligner que les partisans de ce type d'approche soulignent la nécessité d'une évaluation longitudinale pour établir une distinction entre primaire et secondaire. La preuve de la stabilité, au cœur du concept de Carpenter de syndrome de "déficit" nécessiterait la présence des symptômes depuis au moins un an, de même que la preuve qu'ils ne soient pas imputables à une ou plusieurs causes secondaires connues.

Ainsi, à l'époque du DSM-IV, ne figurait pas la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires.

Cela ne signifie pas que le clinicien doit ignorer la distinction (qui peut effectivement avoir une incidence importante sur les décisions de traitement), mais plutôt que la distinction ne devait pas être incorporée dans l'application des critères diagnostic.

D'autres études se sont intéressées à cette distinction au cours d'un premier épisode schizophrénique. Les patients étaient donc naïfs de tout traitement neuroleptique (143).

La présence de symptômes négatifs, de psychose, de dépression et de parkinsonisme à l'admission ont été recherchés avant toute délivrance de neuroleptiques, puis à la sortie de l'hôpital, en moyenne 3 semaines et demi, après le commencement du traitement.

La note moyenne du parkinsonisme non akinétique (raideur et tremblements extra pyramidaux) a empiré. L'akinésie (qui n'a pas changé de manière significative au cours de la période de traitement) était le seul facteur prédictif de symptômes négatifs à l'admission, et expliquait 18% de leur variabilité.

Les symptômes négatifs résiduels à la sortie étaient principalement prédits par les symptômes négatifs à l'admission (donc primaires) et à un degré négligeable par les symptômes résiduels positifs et dépressifs.

En résumé la différenciation semble être possible chez les patients naïfs de neuroleptique. La symptomatologie négative au cours d'un premier épisode psychotique représente donc principalement une manifestation primaire du trouble.

La relation entre les symptômes négatifs et les autres dimensions à la sortie du patient reste pourtant complexe. Ces problèmes pratiques ont amené le comité MATRICS à considérer la distinction primaire / secondaire comme non essentielle pour les essais cliniques portant sur des symptômes négatifs.

Kelley a cherché à découvrir les symptômes primaires de la maladie plutôt que secondaires au processus psychotique (56).

Il a évalué les symptômes des patients lorsqu'ils prenaient ou non un traitement afin de distinguer les symptômes négatifs primaires des secondaires induits par le médicament ; et ceux secondaires ou intensifiés par une exacerbation psychotique.

Les symptômes négatifs ont donc été évalués avant et après sevrage médicamenteux avec recherche d'éventuelles associations, notamment les effets secondaires extrapyramidaux, l'anxiété, la dépression et la psychose.

Une diminution de la motivation était associée à une recrudescence délirante et à des affects dépressifs, tandis que l'émoussement affectif l'était aux effets médicamenteux.

Cela indiquerait que le facteur de motivation représente l'aspect des symptômes négatifs répondant au traitement antipsychotique traditionnel; c'est-à-dire qu'il est parallèle aux changements de la psychose.

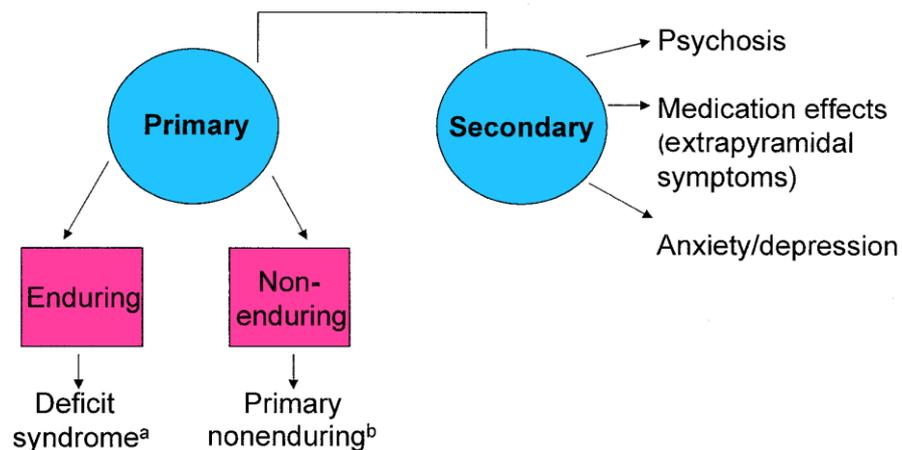
Le facteur d'expression diminuée représenterait quant à lui les symptômes négatifs qui ne répondent pas au traitement antipsychotique et peuvent en fait être induits par un médicament.

Ainsi, il semble que dans la recherche de symptômes négatifs principaux, une première étape serait de se concentrer sur ce groupe affectif de symptômes plutôt que sur le manque de motivation.

Dans les cas où les antipsychotiques plus récents (causant moins d'effets secondaires extrapyramidaux) sont utilisés ou dans le cas d'une évaluation sans médicament, les symptômes peuvent être considérés en priorité comme des symptômes primaires, qui pourraient ensuite être testés avec le temps.

Il est plausible que les patients présentant un émoussement affectif soient plus sensibles aux effets indésirables extrapyramidaux des médicaments.

Une méthode serait de différencier les symptômes négatifs primaires persistants des symptômes négatifs primaires non persistants, c'est-à-dire ceux qui peuvent être primaires à la maladie mais fluctuer avec exacerbation. La différenciation empirique en 2 étapes peut le permettre. Les effets des médicaments et des exacerbations, ainsi que ceux d'autres sources secondaires, doivent d'abord être mis à jour et, si nécessaire, contrôlés statistiquement. Les aspects des symptômes négatifs qui ne sont pas associés à des effets secondaires doivent ensuite être testés pour confirmer leur stabilité longitudinale.



Bien que ces 2 étapes puissent être évaluées rétrospectivement, il n'est pas sûr que la nature secondaire des symptômes puisse être déterminée de manière fiable en utilisant un jugement clinique au moment de l'évaluation (46). En outre, la fréquence de l'évaluation longitudinale à utiliser pour prouver la stabilité n'est pas clairement définie. Si la distinction primaire / secondaire est valide, un examen rigoureux régulier des symptômes devrait être réalisé.

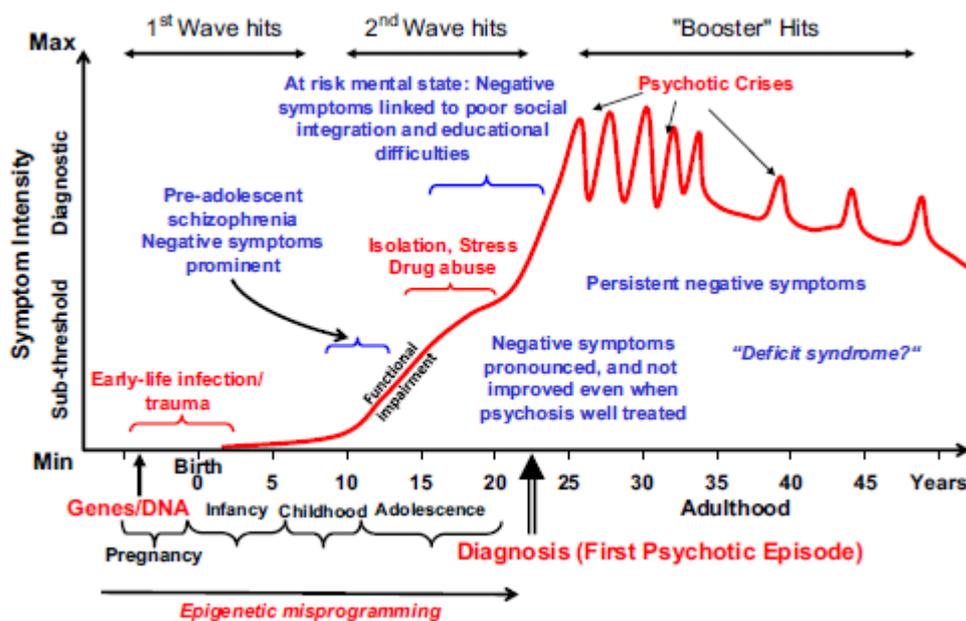
# Partie 2 :

## Facteurs d'Evolution des signes Négatifs



### 1. Evolution de la maladie

Evolution des Symptômes négatifs tout au long de la vie



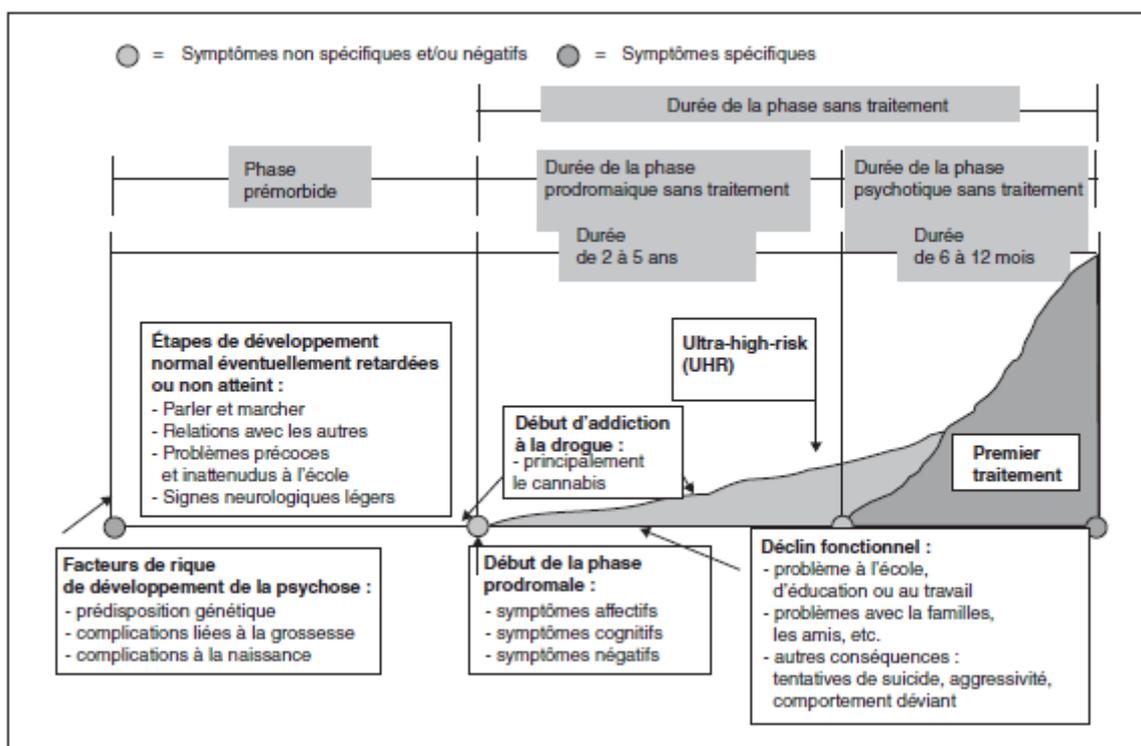
La schizophrénie, déclenchée par un ensemble complexe de facteurs génétiques, épigénétiques, développementaux et environnementaux, est reconnue au moment du premier épisode psychotique bien défini : la manifestation de symptômes positifs. Ce premier épisode survient habituellement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. En pédopsychiatrie on peut voir des cas de schizophrénie à début précoce (moins de 18 ans) voire très précoce (moins de 13 ans) (144).

Une fois établie, la rémission est rare et la maladie suit une évolution fluctuante ponctuée de crises psychotiques. Même lorsque les symptômes positifs sont bien traités, les symptômes négatifs résistent aux traitements et de nombreux patients présentent déjà des symptômes négatifs au premier épisode.

En plus des symptômes psychotiques transitoires, la phase prodromique s'accompagne de symptômes négatifs proéminents, et de déficits en cognition sociale. Dans la schizophrénie à début très précoce, les affects émoussés sont souvent rapportés rétrospectivement.

En définitive les symptômes négatifs seront source d'invalidité tout au long de la vie.

## Prodrome et modèle de développement de la psychose (145)



## 2. En fonction du patient et de l'intensité de la pathologie

3 Facteurs peuvent expliquer la variabilité de l'évolution clinique. En premier lieu, l'intensité des symptômes au moment de l'hospitalisation, sera partiellement déterminante dans l'évolution de la phase aiguë. En effet des études montrent des corrélations entre l'intensité des symptômes et la durée de la prise en charge des malades (146,147).

La littérature montre que le sexe et l'âge semblent avoir une influence sur les délais d'apparition de la maladie. La population masculine est surreprésentée chez les adultes de moins de 35ans tandis que la courbe tendrait à s'inverser au-delà de 50ans (148).

On doit aussi évoquer les comorbidités dont la plus décrite est l'addiction aux toxiques, notamment le cannabis. La non observance du patient, souvent associée à la toxicomanie de substitution, entérine bien souvent une évolution péjorative tant sur les symptômes positifs que négatifs.

### 3. En fonction du traitement

#### 3.1. Pharmacologique

Le 6ème point de la NIMH rappelait que de nombreux antipsychotiques améliorent les symptômes négatifs des patients qui entrent dans un essai clinique lors d'une exacerbation de leurs symptômes positifs. Dans ce contexte, cette amélioration peut avoir une interprétation ambiguë, si la dépression ou les symptômes psychotiques s'améliorent eux aussi. On ne peut pas clairement dire qu'il y a eu un effet direct sur les symptômes négatifs (149).

Cette situation est parfois appelée problème de pseudospécificité. L'amélioration des symptômes négatifs chez des patients cliniquement stables, dont les symptômes psychotiques ont été traité et ne changeant pas de manière significative, permettrait quant à elle une interprétation moins ambiguë.

##### 3.1.1. Traitement antipsychotique

Longtemps la maladie dans son entièreté a été traitée par les antipsychotiques de première génération avec la chlorpromazine et l'halopéridol en chefs de file. La notion selon laquelle un traitement pharmacologique pourrait avoir une influence favorable sur les symptômes négatifs a trouvé sa source dans les années 1980, plaçant la clozapine comme unique parmi les antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie résistante au traitement. L'avènement des antipsychotiques atypiques qui ont suivi, ont par la suite montré une efficacité, faisant référence notamment à une qualité de vie améliorée pour les patients avec des effets secondaires moins marqués (particulièrement pour la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole) (150). Cependant le contrôle de la maladie est souvent incomplet puisque 20 à 30% de patients résisteront au traitement (151). Dès lors la Clozapine représente la molécule la plus efficace chez ces patients non répondeurs. Pourtant cette dernière ne semble pas montrer de meilleures performances que les AP2G sur le fonctionnement neurocognitif, la cognition sociale et les signes négatifs (152).

Bien que les études continuent à comparer les antipsychotiques les plus récents, les résultats ne montrent pas de différence significative entre les antipsychotiques atypiques dans le traitement des symptômes négatifs selon plusieurs méta-analyses (153,154). De surcroît ces études tendent même à signifier que les antipsychotiques plus récents ne seraient pas supérieurs à leurs homologues conventionnels dans le traitement des symptômes négatifs et leurs effets dans les deux cas est modeste.

Néanmoins d'autres auteurs, et la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) rapportent des niveaux de preuves A sur l'efficacité de certaines molécules pour les symptômes négatifs : l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone (155).

L'Amisulpride a été le premier antipsychotique atypique pour lequel plusieurs études sur des patients présentant principalement des symptômes négatifs ont été publiées (156).

### 3.1.2. Antidépresseurs

En dépit des difficultés rencontrées pour distinguer cliniquement les symptômes négatifs et dépressifs, on retrouve dans la littérature de nombreuses études évaluant l'efficacité des différents antidépresseurs dans la symptomatologie négative.

Une première méta-analyse de 2006 soutenait leur efficacité en association avec un antipsychotique versus antipsychotique seul (157). De plus en 2010 l'étude de Singh a corroboré certaines preuves d'avantages qui diffèrent d'un traitement à l'autre, à savoir la fluoxétine, la trazodone et la ritansérine qui se montrées plus efficaces que le placebo lorsqu'elles sont utilisées en tant que traitement d'appoint pour les symptômes négatifs de la schizophrénie (158).

Pourtant d'autres méta-analyses n'ont pas pu soutenir l'amélioration des symptômes négatifs avec l'adjonction d'antidépresseur type ISRS comme celle de Sepehry en 2007 (159), ou encore Barnes rappelant que les preuves ne sont pas assez robustes pour qu'une telle approche soit recommandée dans la pratique clinique (160).

Plus récemment d'autres études continuent de distiller des réponses divergentes.

Une récente étude contrôlée versus placebo de 12 semaines évaluant le bupropion (un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, ainsi qu'un antagoniste des récepteurs de la nicotine) n'a pas mis en évidence de bénéfice clinique (161). En revanche, un autre essai contrôlé de 12 semaines comparant la réboxétine (un inhibiteur de la noradrénaline) à un placebo a rapporté un effet taille robuste dans le groupe traité par la réboxétine, bien que tous les sujets de cette étude soient chroniques et traités à l'halopéridol (162). Enfin une méta-analyse récemment publiée portant uniquement sur la mirtazapine, un antidépresseur sérotoninergique et noradrénergique spécifique, a rapporté certains avantages. Bien que cliniquement l'amélioration ne soit pas flagrante, les scores de l'échelle PANSS négatif, et de SANS ont été améliorés. Ce que les auteurs retiennent, c'est que la mirtazapine ajoutée à un antipsychotique, atténue les effets indésirables de l'akathisie. Mais le niveau de preuve n'est pas suffisant pour en recommander l'utilisation (163).

### 3.1.3. Stimulants du Système Nerveux Central

Cela peut sembler paradoxal de citer cette classe thérapeutique historiquement contre-indiquée chez les personnes atteintes de psychose puisqu'elle était même utilisée pour induire la rechute par augmentation des concentrations dopaminergiques (164). C'est pourquoi la présence d'un traitement antipsychotique est un prérequis indispensable à son usage. Des données cliniques chez des enfants schizophrènes avec TDAH comorbide indiquaient qu'une telle association n'était pas associée à un risque accru de psychose (165). Ainsi avec l'intérêt croissant porté au traitement des symptômes négatifs, des publications récentes suggèrent des bénéfices d'une association à un traitement antipsychotique, arguant un risque d'autant plus faible chez les personnes cliniquement stabilisées dont les symptômes positifs sont minimes (166). Concernant le type d'agent utilisé (Méthylphénidate, D-amphétamine, Modafinil), les résultats varient quant à la supposée supériorité du Modafinil (167).

Récemment, la Lisdexamfétamine (LDX), une pro-drogue de l'amphétamine homologuée pour le traitement du TDAH, a été étudiée pour son traitement possible des symptômes négatifs de la schizophrénie. En effet des résultats favorables ont été publiés démontrant une amélioration des symptômes négatifs avec LDX sans aggravation des symptômes positifs ni de syndrome de sevrage lors de son arrêt brutal (168).

### 3.1.4. Anticonvulsivants

Ces médicaments ont une utilisation ancienne dans la schizophrénie notamment la résistance à la clozapine ou dans des contextes d'agressivité. Dans ce cas, une amélioration des symptômes négatifs a été rapportée, notamment avec la lamotrigine (169). Ce bénéfice ne survient qu'avec l'association à la clozapine, sur l'hypothèse d'un effet synergique sur la diminution de la neuro-transmission glutamatergique. Puisque l'utilisation de la clozapine intervient après l'échec des autres antipsychotiques, l'association de la lamotrigine avec ces derniers n'a pas lieu d'être. Aucune étude contrôlée n'a cependant spécifiquement examiné l'utilité des anticonvulsivants dans les symptômes négatifs.

### 3.1.5. Système Glutamatergique : activateurs de la fonction du récepteur NMDA

Il représente un domaine d'intérêt actuellement, non seulement en termes de symptômes négatifs, mais également de symptômes positifs et cognitifs (170). Deux méta-analyses, non spécifiques aux symptômes négatifs, ont suggéré l'efficacité d'agonistes du site Glycine des récepteurs NMDA (la Glycine et la D-Sérine) et celui de l'inhibition de la recapture de la glycine (la Sarcosine) (171,172). La D-Sérine a également montré dans un essai pilote sa

pertinence pour le traitement des symptômes négatifs chez les personnes présentant un risque clinique élevé de schizophrénie (173).

D'autres composés expérimentaux ont vu leur développement stoppé devant des résultats décevants comme celui de la Bitopertin, un inhibiteur du transporteur de la Glycine ; ou encore la modulation allostérique positive mGluR2 / 3 (par exemple, LY2140023) (174,175).

De nombreuses études sur les antagonistes des récepteurs NMDA, l'amantadine et la mémantine sont actuellement d'un intérêt croissant. Un essai contrôlé randomisé analysant les symptômes négatifs comme critère principal indiquait que la mémantine entraînait une amélioration significative à 8 semaines, avec un effet taille important (176). Les auteurs restent encore prudents sur l'efficacité de la mémantine chez les patients spécifiquement atteints de symptômes négatifs et de troubles cognitifs dans l'attente d'autres investigations (177).

### 3.1.6. Acétylcholine

Comme dans le cas des agents glutamatergiques, l'intérêt dans ce domaine n'est pas spécifique aux symptômes négatifs. En effet, une grande partie de ce travail est axée sur les symptômes cognitifs. Une méta-analyse évaluant les inhibiteurs de la cholinestérase dans la schizophrénie (rivastigmine, donépézil, galantamine) avait mis en évidence une amélioration de certaines mesures de la cognition, mais non des symptômes négatifs (178). A plusieurs reprises d'autres études ont noté un effet sur les symptômes négatifs cependant, ils ne constituaient pas le résultat principal (179,180).

### 3.1.7. Sérotonine

L'idée selon laquelle l'antagonisme de la sérotonine pourrait s'avérer utile dans le traitement des symptômes négatifs est venue de l'apparente supériorité des antipsychotiques atypiques (la clozapine étant le prototype) sur les antipsychotiques conventionnels notamment pour traiter les symptômes négatifs (181). Il a été postulé que leur action associée d'antagoniste 5-HT<sub>2</sub> en était la raison. Cela a permis la mise au point d'antagonistes sélectifs de la 5-HT<sub>2</sub> afin d'évaluer leur action dans les signes négatifs. Plusieurs essais contrôlés randomisés impliquant la ritansérine ont confirmé cette hypothèse (182,183). Plus récemment l'accent a été mis sur la sélectivité des antagonistes 5-HT<sub>3</sub> (ondansétron, tropisétron, granisétron). Plusieurs essais spécifiquement axés sur les symptômes négatifs ont corroboré leur efficacité, y compris une méta-analyse (184).

### 3.1.8. Hormones sexuelles

Les différences entre les sexes sont bien établies dans la schizophrénie en terme d'âge d'apparition, les symptômes, l'évolution et le pronostic (185). Il n'en fallait pas plus pour confirmer la corrélation entre le taux d'hormones masculines et la gravité de la symptomatologie négative (186) ; puis de manière générale, la relation entre le taux de neurostéroïdes / hormones sexuelles et la variabilité des symptômes négatifs. La prégnénolone, précurseur de la DHEA (déhydroépiandrostérone, hormone surrénalienne impliquée dans la production d'androgènes et d'œstrogènes) a ainsi montré une diminution sur les symptômes négatifs dans plusieurs essais cliniques (187,188).

Le raloxifène (un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) a amélioré les symptômes psychopathologiques généraux et négatifs par rapport aux antipsychotiques seuls chez les femmes ménopausées atteintes de schizophrénie (189).

Enfin l'éventuel potentiel accordé à l'ocytocine dans le traitement des symptômes négatifs est en voie d'évaluation (190).

### 3.1.9. Inflammation-immunologie

Le rôle de l'inflammation et de la réponse immunitaire suscite un intérêt considérable dans le traitement de la maladie (191). Seule une partie de ce travail a été spécifique aux symptômes négatifs. On peut à cet égard citer la minocycline (un antibiotique tétracycline à large spectre doté de propriétés neuroprotectrices induites par des effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et antioxydants) (192).

En résumé, concernant les traitements pharmacologiques, de nombreuses molécules sont testées. Mais la PORT de 2009 ne pouvait soutenir la recommandation d'un type de traitement pharmacologique pour les symptômes négatifs devant des niveaux de preuves encore insuffisants (193).

On peut donc dire qu'en ce qui concerne les interventions pharmacologiques, il a été démontré que les antipsychotiques amélioreraient les symptômes négatifs, mais cela ne semble se limiter qu'aux symptômes négatifs secondaires chez les patients aigus. Il a aussi été suggéré que les antipsychotiques pourraient aggraver les symptômes négatifs.

Concernant les autres composés, la poursuite des expérimentations est nécessaire pour avoir le recul suffisant.

## 3.2. Stimulation cérébrale

Les méta-analyses s'accordent partiellement sur le bénéfice apporté par la SMTr (Stimulation Magnétique Transcranienne répétée) avec cependant des tailles d'effet allant de faible à 0,80 (194,195).

## 3.3. Interventions psychosociales

### 3.3.1. Thérapie Cognitivo-Comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) appliquée à la schizophrénie a été développée à l'origine pour le traitement des symptômes positifs. Elis, dans sa revue sur l'efficacité des psychothérapies centrées sur les symptômes négatifs, rappelle que dans leur majorité, les études sur la TCC étaient associées à leurs améliorations ; à court terme mais aussi à 6 mois après le programme de TCC (196). Prises ensemble, ces études suggèrent que la TCC individuelle peut être efficace pour améliorer les symptômes négatifs. Cependant, l'efficacité de la TCC de groupe est moins claire, en partie à cause du nombre réduit d'études conduites. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour confirmer son efficacité. Cela est particulièrement important car les interventions de groupe sont plus souvent utilisées dans les établissements de santé mentale.

De plus la TCC est la seule intervention psychosociale centrée sur les SN figurant parmi les recommandations de la PORT (The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team) (197).

Néanmoins Velthorst dans une méta-analyse de 2015 nuance les résultats. Il constate en effet que l'effet bénéfique des TCC retrouvé dans les études les plus anciennes n'était pas reproduites dans celles plus récentes, et qu'il s'agissait également de résultats secondaires (198).

La formation aux compétences ou habiletés sociales représente la TCC la plus documentée. Les programmes de compétences sociales (PCS) utilisent les thérapies et techniques comportementales pour apprendre aux personnes à communiquer leurs émotions et leurs demandes. La finalité est d'atteindre leurs objectifs, satisfaire leurs besoins de relations et d'indépendance et s'adapter socialement. Les programmes de compétences sociales impliquent un « apprentissage par modèle » (jeux de rôles) qui a été introduit pour améliorer des compétences générales de base (contact visuel, aisance de la parole, gestes) et des habiletés (gérer les émotions négatives, donner des retours positifs). Ces programmes peuvent être intégrés dans le cadre d'un programme de réadaptation pour les schizophrènes.

L'entraînement aux habiletés sociales a montré des résultats positifs pour la paire anhédonie/avolition (199).

Dans sa méta analyse Turner a montré qu'elle était d'une efficacité supérieure aux autres interventions (200), bien que les études incluses présentent des limites méthodologiques, telles que la taille réduite des échantillons, le manque de standardisation des évaluations des symptômes négatifs et les suivis courts (201).

Les approches récentes incluent des formules combinant plusieurs interventions différentes (par exemple, soutien environnemental, TCC et entraînement aux compétences sociales (SST)) (202).

### 3.3.2. Remédiation Cognitive

La remédiation cognitive vise à améliorer les déficits cognitifs de la schizophrénie. Le patient entraîne ses fonctions cérébrales au moyen d'exercices répétés, permettant de travailler spécifiquement le ou les niveaux déficitaires. La rééducation s'appuie sur les fonctionnements cognitifs préservés permettant au malade de développer des stratégies pour traiter au mieux l'information. Elle a prouvé son efficacité dans le ciblage de l'émoussement affectif (203).

### 3.3.3. Autres psychothérapies

L'art-thérapie qui stimule l'expression des émotions, la conscience d'expériences ainsi que de nouveaux modes de relation à l'autre, a montré son efficacité à la fois sur l'expressivité et l'abolition-apathie des patients schizophrènes (204).

Les interventions familiales, seules ou combinées à d'autres traitements, tels que la psychoéducation, la formation à la communication, la résolution de problèmes comportementaux et la gestion de crise, ont donné des résultats initiaux prometteurs (205).

### 3.3.4. Nouvelles psychothérapies

De nouvelles études étudiant l'étiopathogénie de la symptomatologie négative suggèrent que l'émoussement affectif soit corrélé à un ressenti accru des émotions, une hypofrontalité et un déficit de performances. Ceux-ci mettraient en jeu un réseau cérébral visant à suppléer l'hypofrontalité pour corriger l'afflux émotionnel. L'utilisation de ce réseau supplétif serait à l'origine du défaut de performance car le malade utiliserait ce réseau à d'autres tâches (le contrôle émotionnel) plutôt qu'à la réalisation des performances que celui-ci assure normalement. Dans ce modèle la correction de l'émoussement affectif passerait, par exemple par un apaisement émotionnel majeur (206).

Une étude pilote a examiné l'effet de la MEB – méditation à l'éveil de la bienveillance – sur des participants présentant des troubles schizophréniques avec des symptômes négatifs significatifs. Les résultats indiquent que l'intervention était réalisable et associée à une diminution de ces symptômes (207). La MEB, semble en effet augmenter les émotions positives, dont le modèle rétablirait l'apaisement émotionnel du sujet et ainsi diminuerait l'émoussement affectif.

Le but de la MEB est d'étendre à l'ensemble des autres et à soi-même les sentiments de bienveillance que le sujet a pu éprouver dans certaines occasions au cours de sa vie. La pratique quotidienne de cette incitation à un ressenti positif des émotions semble corriger l'émoussement affectif.

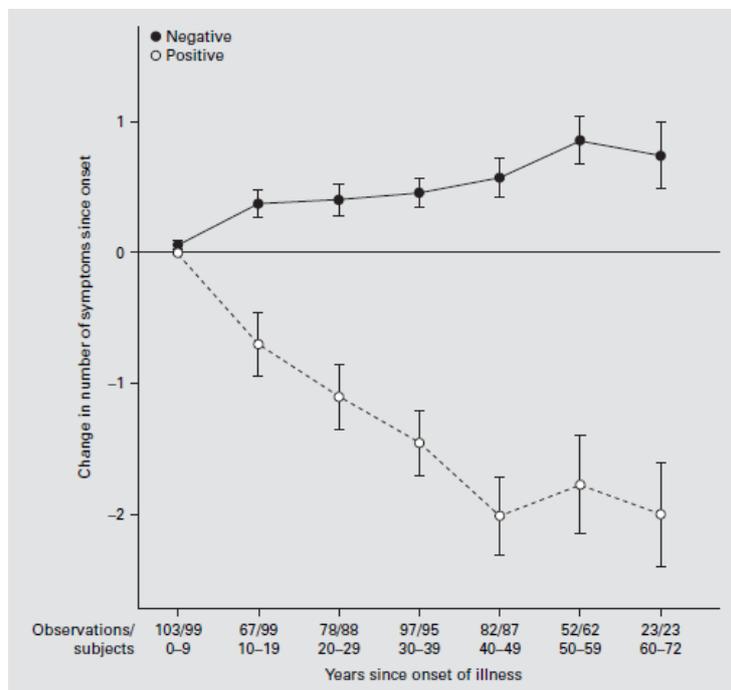
Une autre thérapie récente, l'AAP - apprentissage à l'anticipation du plaisir - tente de corriger spécifiquement l'anhédonie anticipatoire qui fait défaut chez le patient schizophrène, avec des premiers résultats encourageants (208).

Au total la prise en charge s'efforcera d'être multimodale. Le traitement devra être personnalisé et adapté aux caractéristiques cliniques. Les recommandations de bonnes pratiques seront évidemment la pierre angulaire de la stabilisation de la maladie. La recherche de la meilleure approche : potentialisation des antipsychotiques par différentes classes pharmacologiques (antidépresseurs, thymorégulateurs, modulateurs glutamatergiques, agonistes dopaminergiques), sismothérapie, stimulation magnétique transcranienne et les programmes de psychoéducation-remédiation cognitive seront primordiaux.

## 4. Système de soins

Au cours des dernières décennies de désinstitutionalisation, les résultats ont été en faveur d'une amélioration de la qualité de vie. La revue Cochrane en 2000 montrait d'ailleurs que les patients avec une courte durée d'hospitalisation avaient plus de chance d'avoir un emploi, et ce, sans conséquence sur le risque de réadmission (209).

Au contraire, chez les malades en institution chronique, l'évolution peut être caractérisée par une diminution des symptômes positifs et une augmentation des symptômes négatifs comme l'ont rapporté Mancevski et ses collaborateurs (210).



La diminution des stimulations environnementales et la désociabilisation peuvent expliquer ce résultat.



# Partie 3 :

L'auto-évaluation par la SNS



### Partie 3 : L'auto-évaluation par la SNS

Il n'existait jusqu'à 2015 qu'un seul outil psychométrique d'auto évaluation pour les symptômes négatifs (Motivation and Pleasure-Self Report). Il évaluait alors un plus faible nombre de symptômes que les autres outils d'hétéroévaluation (211).

L'auto-évaluation renvoie à des objectifs d'éducation thérapeutique en tenant compte du vécu du patient et de sa propre évaluation de sa symptomatologie.

L'éducation thérapeutique dans la schizophrénie est fondamentale. Elle permet de rassembler les conditions de stabilisation clinique pour assurer la meilleure qualité de vie aux malades.

La SNS se déroule selon une approche fonctionnelle, interactive mais surtout critique donnant lieu à une analyse par les malades de leurs symptômes. De plus les outils d'auto-évaluation font appel, de manière implicite et explicite, aux différents leviers de l'éducation thérapeutique. En effet lors de la passation d'un auto-questionnaire le patient est amené à identifier ses symptômes et leur répercussion fonctionnelle, à l'origine d'un dialogue actif avec le soignant (212). Cela renforce son engagement dans la prise en charge.

De même que l'éducation thérapeutique, l'auto-questionnaire, pourrait offrir un outil au patient (213) pour mieux apprécier les fluctuations de son trouble.

La Self-Evaluation of Negative Symptoms (SNS) (9) est un outil récent et inédit d'auto-évaluation des 5 sous domaines de la sphère négative. Elle comporte 20 items dont 10 adaptés du verbatim des patients. Les 4 premiers items évaluent le retrait social, du cinquième au huitième l'émoussement affectif, du neuvième au douzième l'alogie, du treizième au seizième l'avolition, et enfin du dix-septième au vingtième item se trouve l'anhédonie.

Le questionnaire est facile à compléter par les patients schizophrènes, avec seulement 3 réponses par item : « complètement d'accord », « un peu d'accord » ou « pas du tout d'accord », le rendant abordable même avec des difficultés cognitives ou des troubles de la concentration.

Enfin par rapport à la SANS qui demande de l'entraînement et près de 45 minutes de passation, la SNS est réalisable en 5 minutes.

Elle permet donc bien de départager les facteurs «expression diminuée» et «avolition-apathie». Elle possède une bonne validité discriminante, sans corrélation avec les mesures des symptômes extrapyramidaux et des symptômes positifs.

Le facteur d'expression diminuée n'est pas corrélé avec les scores de dépression.

Le facteur d'avolition est corrélé avec le score total de l'échelle de dépression de Calgary. Cela peut être dû à une majoration de l'avolition secondaire à la dépression ou encore à une plus grande tendance à se sentir déprimé chez les patients plus conscients de leur déficit à éprouver des émotions (42).

Le score total de SNS est en corrélation avec le score total de l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS) et de l'opinion globale du clinicien sur la gravité des symptômes négatifs. Cela suggère que l'autoévaluation des symptômes négatifs est bien cohérente avec celle basée sur les évaluations des observateurs.

Cependant, le score SNS pour la gamme émotionnelle réduite ne correspond pas au score de SANS correspondant. Cette constatation suggère que l'affect émoussé noté par un observateur et l'expérience subjective du patient représentent 2 aspects distincts. C'est d'ailleurs pour cette raison que seul l'item 8 « Il est difficile pour une personne de connaître mes émotions » serait corrélé avec l'hétéro-évaluation de l'émoussement affectif dans le SANS (9).

En outre, aucune étude n'a jusqu'à présent évalué le degré de convergence entre la SNS et les échelles d'évaluation de nouvelle génération.

Par ailleurs, tout récemment, la spécificité et la sensibilité de la SNS ont été étudiées par ses auteurs. Ils ont permis de déterminer un score seuil de dépistage  $\geq 7$  sur l'échelle totale de SNS, à partir duquel les symptômes négatifs seraient considérés comme pathologiques (214).

La SNS permet donc de mesurer facilement en pratique quotidienne l'intensité des symptômes négatifs de la schizophrénie et ce, à tous les temps de la maladie et quel que soit le type de schizophrénie.

D'autres études semblent nécessaires afin d'étendre la SNS au dépistage des signes négatifs chez des sujets présentant un risque élevé de psychose ou présentant un premier épisode psychotique.

La grille de cotation de la SNS est visible en annexe 4.

# Partie 4 :

Etude prospective de l'évolution de la  
symptomatologie négative chez des  
patients schizophrènes hospitalisés au  
CH du Rouvray



## **Partie 4 : Etude prospective de l'évolution de la symptomatologie négative chez des patients schizophrènes hospitalisés au CH du Rouvray**

### **1. Matériels et Méthodes**

#### 1.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, longitudinale et mono-centrique sur le CHR (centre Hospitalier du Rouvray -université de Rouen) qui s'est déroulée sur 9 mois du 3 novembre 2016 au 18 juillet 2017.

L'inclusion dans l'étude se faisait après avoir délivrée des informations claires, loyales et appropriées aux patients ; le formulaire de consentement était paraphé par chaque participant.

Pour faciliter le recrutement des patients éligibles, une communication a été faite avec les différents services d'hospitalisation soutenue par le département de l'information médicale (DIM).

L'objectif principal de ce travail est de savoir si les symptômes négatifs s'amélioraient au cours de l'hospitalisation selon l'évaluation des patients eux-mêmes, utilisant l'échelle de SNS (Self Evaluation of Negative Symptoms). Notre hypothèse principale est que l'hospitalisation n'améliore pas significativement le score total des signes négatifs.

Par la même occasion nous nous sommes intéressés à l'évolution de la symptomatologie positive, en la comparant avec l'évolution des signes négatifs.

Nous avons également suivi l'évolution des principaux facteurs de symptômes négatifs secondaires entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation (Trouble dépressif, effets secondaires des traitements).

Les caractéristiques cliniques et les habitudes des patients à l'entrée ont été passées en revue.

Enfin nous nous sommes demandé si la durée de l'hospitalisation était guidée par l'intensité des signes cliniques initiaux, qu'ils soient positifs ou négatifs.

Une hétéro-évaluation par des instruments complémentaires a été réalisée à chaque entretien.

## 1.2. Population de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude a été réalisée chez des patients hospitalisés au CHR qui devaient répondre au diagnostic DSM 5 de schizophrénie ou trouble schizo-affectif, dont le diagnostic CIM10 était confirmé en tant que F20.X ou F25.

Les patients inclus devaient être majeurs.

Etaient exclus les patients ne répondant pas à ces critères mais aussi les troubles du comportement rendant incompatible la réalisation d'un entretien, ainsi que tout illettrisme empêchant la compréhension du questionnaire.

## 1.3. Evaluations cliniques

Le DIM nous mettait quotidiennement à disposition une liste de patients hospitalisés à l'unité d'accueil et d'orientation (UNACOR) dont le diagnostic était compatible avec l'inclusion dans l'étude. L'examineur rentrait alors en contact avec le médecin psychiatre de l'unité dans laquelle le patient était orienté pour avoir confirmation du diagnostic de schizophrénie ou trouble schizo-affectif.

Dans un délai de maximum 7 jours - défini de façon pragmatique pour rester dans une phase aigüe d'admission et de délai pratique de faisabilité - avait lieu la première évaluation clinique et psychométrique, intitulée T0 pour temps initial.

La seconde évaluation, T1, devait être réalisée au plus près dans le temps de la date de sortie d'hospitalisation, synonyme de stabilisation clinique. Des contacts pluri-hebdomadaires avec rappels devaient permettre d'anticiper les sorties. Les passations à T0 et T1 étaient réalisées par le même examinateur pour chacun des patients.

Au cours d'un entretien clinique semi-dirigé, les échelles étaient passées dans le même ordre. Tout d'abord la SNS, la PANSS puis la CDSS, à la fois à T0 et T1.

L'échelle de BPRS, était uniquement utilisée au premier entretien, en dernier, afin d'avoir un aperçu général de l'état clinique initial.

Le recueil clinique concernait la symptomatologie que le patient pouvait présenter jusqu'à une semaine avant le jour de l'évaluation.

### Brefs rappels sur les échelles d'évaluation utilisées :

La Self -Evaluation of Negative Symptoms (SNS), existant depuis 2015, est le seul outil d'auto-évaluation mesurant l'ensemble des 5 sous-domaines de la sphère négative (9).

Les autres échelles sont des outils plus classiques d'hétéro-évaluation que l'examineur cote seul.

La Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (25) et ses 30 items permet d'évaluer la sévérité des symptômes schizophréniques regroupant 3 sous-catégories : les symptômes positifs (7 items) ; les symptômes négatifs (7 items) et la psychopathologie générale (16 items). Elle se déroule au cours d'un entretien formel semi-structuré durant 30 à 40 minutes. Elle présente l'avantage d'être plus rapide que la SANS, tout en contenant en plus un aperçu la psychopathologie et des éléments délirants.

La Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS) (128), qui se compose de 9 items, évalue spécifiquement la dépression chez les patients schizophrènes sans facteurs de confusion avec les signes négatifs. On rapporte un épisode dépressif majeur dès lors que le score est supérieur ou égal à 6.

La Brief Psychiatric Rating scale (BPRS) (215), 18 items, explore la psychopathologie générale englobant 4 dimensions : les symptômes positifs, négatifs, l'anxiété et la dépression ainsi que les symptômes maniaques.

#### 1.4. Analyse statistique

Le test de Student (t-test) apparié pour la comparaison de moyennes d'un même échantillon a été utilisé.

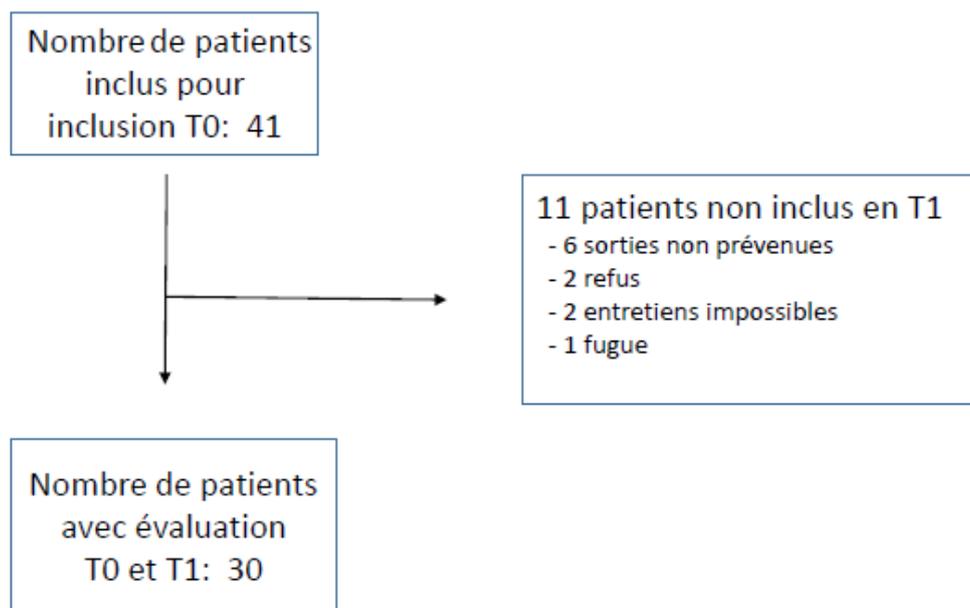
Le coefficient de corrélation  $r$  de Pearson, devait évaluer la force de l'association des variables.

Le Test de Wilcoxon a été utilisé pour des résultats annexes devant des effectifs faibles et une distribution éloignée d'une loi normale, ainsi qu'un test de Fisher.

Les calculs ont été réalisés avec l'utilisation du logiciel RSTAT.

## 2. Résultats

### 2.1. Présentation et caractéristiques de la population étudiée



41 patients ont été évalués en phase aigüe d'hospitalisation. Seuls 30 patients seront évalués aux 2 temps T0 et T1 comme le montre le diagramme de flux.

En effet, 6 patients sont sortis sans que l'examineur en soit averti, 2 ont refusé de passer l'entretien de sortie alors qu'ils étaient parfaitement coopérants à l'entrée, l'état de 2 patients n'était pas compatible avec le 2<sup>ème</sup> entretien avant la fin de l'étude (l'un étant en chambre protégée et l'autre étant trop ludique). Enfin un patient a fugué de son service.

Ainsi sur 41 patients vus, 30 ont pu participer au schéma de l'étude.

Le tableau suivant résume les caractéristiques démographiques et cliniques des 30 malades inclus.

Caractéristiques	N (%)	Moyenne(écart-type/ SD)	Valeurs limites(min-max)
<b>Nombre de participants</b>	30 (100)		
<b>Sexe ratio ♂/♀</b>			
♂ <i>homme</i>	22 (73)		
♀ <i>femme</i>	8 (27)		
<b>Age (années)</b>		38,2 ± 12,2	19 - 61
<b>Durée de la maladie(années) intervalle T0-T1</b>		13,6 ± 10,5	1 - 41
<b>Durée de l'hospitalisations(jours)</b>		26,23 ± 23,33	4 - 87
<b>Age de début de la maladie (années)</b>		45,1 ± 50,32	5 - 203
<b>Années de scolarité</b>		24,9 ± 8,1	15 - 45
<b>Nombre de patient en couple</b>	5 (17)	10,6 ± 2,5	6 - 16
♂ <i>homme</i>	2		
♀ <i>femme</i>	3		
<b>Nombre de patients avec enfants</b>	6 (20)		
♂ <i>homme</i>	3		
♀ <i>femme</i>	3		
<b>Jours d'évaluation apres entrée</b>		3,8 ± 2,2	0 - 7
<b>Nombre HL-HDT</b>			
<i>HL</i>	15 (50)		
<i>HSC</i>	15 (50)		
<b>Lieu de vie</b>			
<i>appt</i>	17 (57)		
<i>chez parents</i>	7 (23)		
<i>appt thérapeutique</i>	2 (7)		
<i>institution</i>	3 (10)		
<i>milieu carceral</i>	1 (3)		
<b>Mesure protection</b>			
<i>majeurs protégés</i>	11 (37)		
<b>Statut professionnel</b>			
<i>sans emploi</i>	24 (80)		
<i>en formation</i>	4 (13)		
<i>milieu protégé</i>	1 (3)		
<i>ordinaire</i>	1 (3)		
<b>Diagnostic CIM10</b>			
<i>Paranoïde</i>	21 (70)		
<i>indifférenciée</i>	4 (13)		
<i>hébéphrénique</i>	3 (10)		
<i>Schizo-Affectif</i>	2 (7)		
<b>Motif d'hospitalisation</b>			
<i>Tb délirant</i>	26 (87)		
<i>Tb humeur</i>	1 (3)		
<i>Catatonie</i>	1 (3)		
<i>Tb anxieux</i>	1 (3)		
<i>Adaptation TTT</i>	1 (3)		
<b>Traitement stabilisé &gt; 1Mois</b>	17 (57)		
<b>Consommation THC</b>	10 (33)		

HL: Hospitalisation Libre

HSC: Hospitalisation sans consentement

Tb: Trouble

TTT: Traitement

T0: Examen au début de l'hospitalisation

T1: Examen en fin d'hospitalisation

appt: appartement

THC: cannabis

Caractéristiques générales des participants

Les 30 participants de l'étude ont une moyenne (m) d'âge de 38ans et 2 mois (SD=12.2) dont 73% d'hommes. Le mode d'hospitalisation est réparti équitablement entre hospitalisation libre et hospitalisation sans consentement. La durée moyenne de l'hospitalisation est de 45.1 jours (SD=50.32) ; ce qui est concordant avec la durée moyenne d'hospitalisation du CHR transmise par le DIM se situant entre 47 et 67 jours. De même l'institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) a publié en 2015 un article (la variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011) qui retrouvait une durée moyenne de séjour de 45jours (216).

La durée moyenne de la maladie est de 13.6ans (SD=10.5) pour un âge de début à 25ans (SD=8.4) ce qui concorde avec d'autres études sur les symptômes négatifs (9).

Le nombre d'années de scolarité s'étendant entre 1 an (CP) jusqu'à plus de 12ans (post bac) est de 10.5 ans (SD=2.5) ce qui situe un arrêt de scolarité moyen entre la troisième et la seconde.

Seuls 17% des patients déclarent vivre en couple et 20% ont des enfants.

Le premier entretien a lieu moins de 4 jours après l'admission (SD=2.2) et le temps moyen entre T0 et T1 est de quasiment 4 semaines avec un écart type large de 23 jours.

57% et 23% des participants vivent respectivement en appartement et chez leurs parents, 37% bénéficient d'une mesure de protection (curatelle ou tutelle). 24 des 30 participants ne travaillent pas. La majorité des schizophrénies sont déclarées paranoïdes (70%) et le motif d'hospitalisation est une recrudescence délirante pour 87% des admissions.

Un tiers des patients déclare consommer régulièrement du cannabis quand plus de la moitié assure une observance du traitement à dose efficace depuis plus d'un mois selon la prescription de leur psychiatre.

Pour compléter ces données nous avons également pris soin de détailler les traitements reçus à chaque temps du recueil de données dans le tableau suivant.

Caracteristiques	N (%)	Moyenne (écart-type/ SD)	Valeurs limites(min-max)
<b>Traitement antipsychotique à T0</b>	28 (93)		
<i>Antipsychotique Monothérapie</i>	7 (23)		
<i>Antipsychotique Bithérapie</i>	20 (67)		
<i>&gt; 2 antipsychotiques</i>	1		
<b>AP1G</b>	22 (73) dont 4 avec 2AP1G		
<i>Loxapine</i>	13 (43)		
<i>Cyamémazine</i>	4 (13)		
<i>Halopéridol</i>	3 (10)		
<i>Chlorpromazine</i>	1		
<b>AP1G Retard: Haldol Decanoas(Haloperidol)</b>	5 (17)		
<b>AP2G</b>	22 (73) dont 2 avec 2AP2G		
<i>Risperidone</i>	9 (30)		
<i>Aripiprazole</i>	4 (13)		
<i>Quétiapine</i>	2		
<i>Olanzapine</i>	3		
<b>Clozapine</b>	5 (17)		
<b>AP2G Retard: Xeplion(Palipéridone)</b>	1 (3)		
<b>Eq CPZ T0 (mg)</b>		1268 ± 967	0 - 3600
<b>Nombre patients avec ATD/ThReg autre que AP T0</b>	13 (43)		
<b>Nombre patients sous correcteur anticholinergique T0</b>	5 (17)		
<b>Traitement par BZD à T0</b>	20 (67)		
<i>Diazepam</i>	12 (40)		
<i>Oxazepam</i>	5 (17)		
<i>prazepam</i>	1		
<i>lorazepam</i>	1		
<i>bromazepam</i>	1		
<b>Eq Diazepam T0 (mg)</b>		26 ± 28	0 - 125
<b>Traitement antipsychotique à T1</b>	30 (100)		
<i>Antipsychotique Monothérapie</i>	13 (43)		
<i>Antipsychotique Bithérapie</i>	15 (50)		
<i>&gt; 2 antipsychotique</i>	2		
<b>AP1G</b>	16 (53) dont 4 avec 2AP1G		
<i>Loxapine</i>	6 (20)		
<i>Cyamémazine</i>	5 (17)		
<i>Halopéridol</i>	3		
<i>Chlorpromazine</i>	1		
<b>AP1G Retard: Haldol Decanoas(Haloperidol)</b>	5 (17)		
<b>AP2G</b>	26 (87) dont 3 avec 2AP2G		
<i>Risperidone</i>	4 (13)		
<i>Aripiprazole</i>	3 (10)		
<i>Quétiapine</i>	2		
<i>Olanzapine</i>	4 (13)		
<b>Clozapine</b>	7 (23)		
<b>AP2G Retard:</b>	9 (30)		
<i>Xeplion(Palipéridone)</i>	6 (20)		
<i>Abilify/Maintena(Aripiprazole)</i>	3 (10)		
<b>Eq CPZ T1 (mg)</b>		1078 ± 658	200 - 3250
<b>Nombre patients avec ATD/ThReg autre que AP T1</b>	15 (50)		
<b>Nombre patients sous correcteur anticholinergique T1</b>	8 (27)		
<b>Traitement par BZD à T1</b>	18 (60)		
<i>Diazepam</i>	10 (33)		
<i>Oxazepam</i>	5 (17)		
<i>prazepam</i>	1		
<i>lorazepam</i>	2		
<b>Eq Diazepam T1 (mg)</b>		23 ± 24	0 - 80
AP: Antipsychotique	ThReg: Thymoregulateur		
AP1G: Antipsychotique 1ère Génération	Eq: Equivalence		
AP2G: Antipsychotique 2ème Génération	CPZ: Chlorpromazine		
BZD: Benzodiazepine			
T0: Examen au début de l'hospitalisation			
T1: Examen en fin d'hospitalisation			

Caracteristiques générales des participants

En « post-admission » T0, les patients bénéficient principalement d'un traitement antipsychotique en bithérapie pour 67% d'entre eux contre 23% ne recevant qu'un seul antipsychotique. Les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération (AP1G) sont autant prescrit que ceux de 2<sup>ème</sup> génération (AP2G). Concernant les AP1G on constate que la loxapine est le plus prescrit (13patients) suivi de la cyamémazine chez 4 patients.

Ces 2 antipsychotiques sont communément utilisés en situation aigüe mais ne constituent pas un traitement considéré de « fond ». Ils ne figurent pas dans les recommandations Nord-américaines pour l'usage en phase aigüe car ils ne sont pas utilisés outre atlantique (217). Mais en France, ils représentent les antipsychotiques d'urgence les plus utilisés, pour leur bonne tolérance et leur profil anxiolytique (218). On peut aussi noter que contrairement aux AP2G ils ne nécessitent pas de titration initiale, permettant une utilisation à haute dose initiale.

Seuls 6 patients bénéficiaient déjà d'un traitement d'action prolongé, dont 1 était de nouvelle génération.

Les AP2G majoritaires sont la risperidone (30%), suivi de la clozapine (17%) et l'aripiprazole (13%).

En fin de séjour T1, la répartition mono et bithérapie s'équilibre avec respectivement 13 patients ayant 1 antipsychotique contre 15 en ayant 2. A noter que 2 autres patients ont 3 antipsychotiques associés. De même, la répartition entre génération d'antipsychotiques se modifie par rapport à l'entrée puisque 87% des participants bénéficient d'un antipsychotique atypique contre 53% pour un antipsychotique classique.

2 patients supplémentaires se voyaient introduire de la clozapine, les autres AP2G oraux étaient distribués de façon plus équilibrés, et désormais près de la moitié des patients (quatorze) avaient un AP d'action prolongé dont 9 de nouvelle génération.

On peut remarquer que le nombre de patients sous loxapine a été divisé par 2 quand les autres molécules de 1<sup>ère</sup> génération sont restées quasiment équivalentes, expliquant le passage de 22 AP1G à T0 à 16 AP1G à T1.

Ces résultats concordent avec l'étude de Stein (219) sur la prise en charge pharmacologique de la recrudescence délirante chez les schizophrènes. En effet la pratique montre une combinaison avec 2 médicaments antipsychotiques ou plus malgré les recommandations claires pour la monothérapie.

Entre T0 et T1 le nombre de patients prenant un correcteur anticholinergique passe de 5 à 8. Ceux bénéficiant d'un traitement antidépresseur ou thymorégulateur autre qu'antipsychotique (lithium, antiépileptique) passent de 13 à 15.

Concernant un traitement anxiolytique associé, le nombre de patients sous benzodiazépines reste stable (20 à 18), avec le diazépam en chef de file pour plus d'un tiers des cas aux 2 temps, suivi par l'oxazepam (5 patients aux 2 temps).

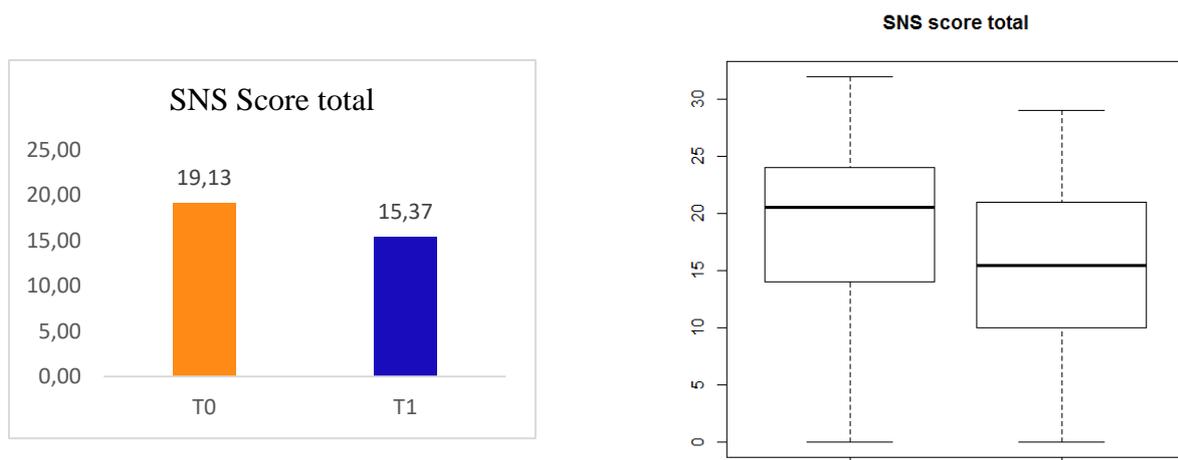
Enfin les antipsychotiques (des 2 générations) ont été convertis en équivalent Chlorpromazine (CPZ) et les benzodiazépines en équivalent Diazépam, en mg.

Ainsi les équivalents CPZ sont de 1268mg (SD=967) à T0 pour être de 1078mg (SD=658) à T1. Les équivalents Diazepam sont de 26mg (SD=68) à T0 et de 23mg (SD=24) à T1.

Les annexes 1 et 2 présentent les tableaux des équivalences en Chlorpromazine des antipsychotiques (220), et ceux des équivalents Diazepam des anxiolytiques (221). D'autres sources ont permis de convertir les antipsychotiques manquants (222–225)

## 2.2. Résultats de la SNS

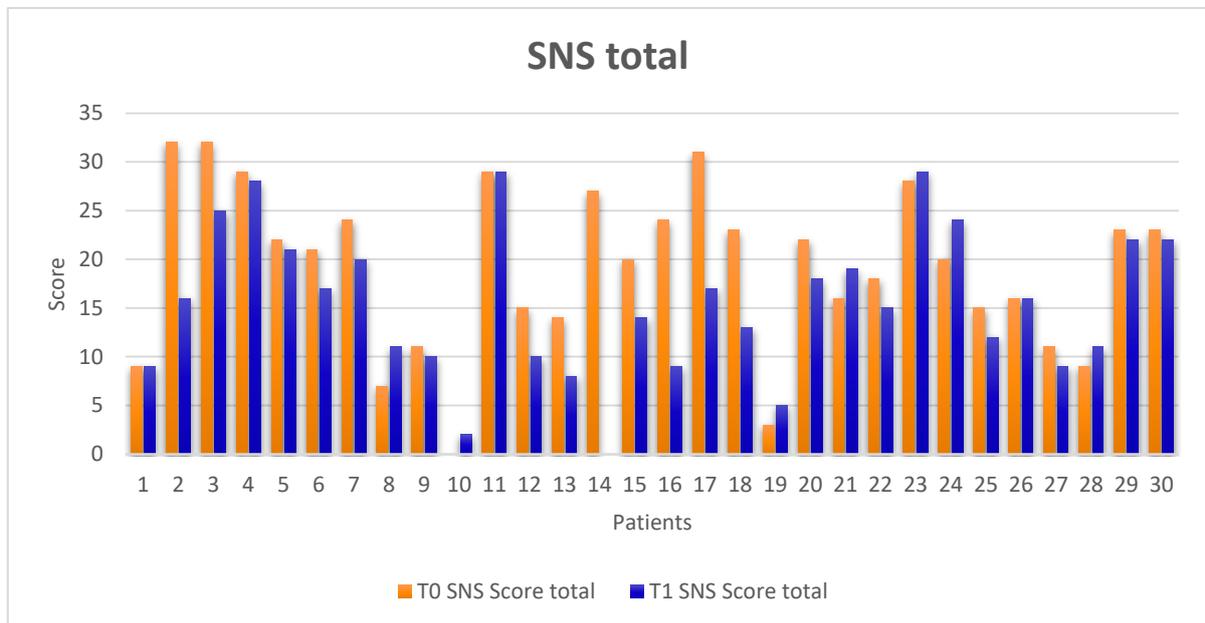
### 2.2.1. SNS score total



La moyenne des scores de SNS totale à T0 est  $m=19.13$  alors qu'elle est de  $m=15.37$  à T1. La différence est statistiquement significative.  $t = 3.0178$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.00526 < 0.05$

On peut donc dire que les patients constatent une amélioration de leur symptomatologie négative globale au cours de leur hospitalisation.

Aperçu de l'évolution de la SNS score total pour chaque patient

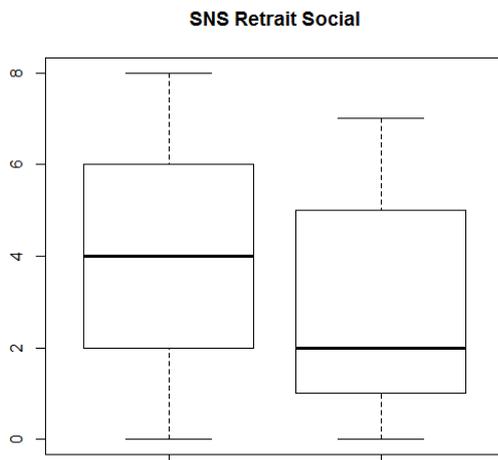
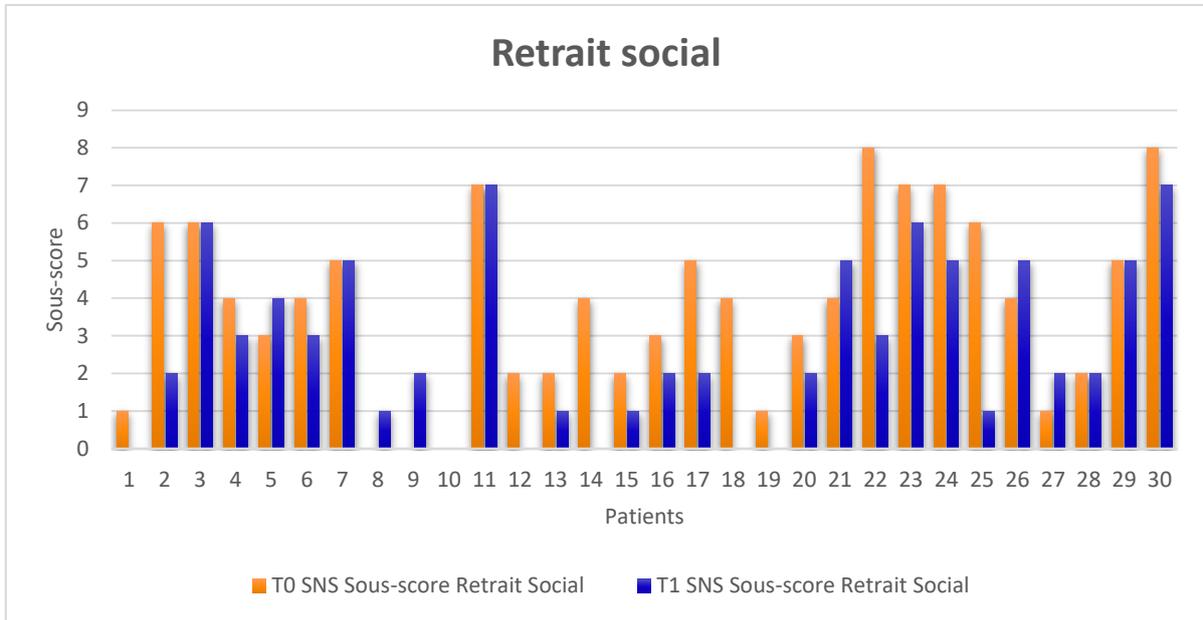


Le diagramme « explosé » permet de visualiser pour chaque patient l'évolution des scores de SNS total entre T0 et T1.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Code couleur pour chaque diagramme : T0 en orange et T1 en bleu. Pour les boîtes à moustache: T0 à gauche et T1 à droite.

## 2.2.2. SNS sous score retrait social

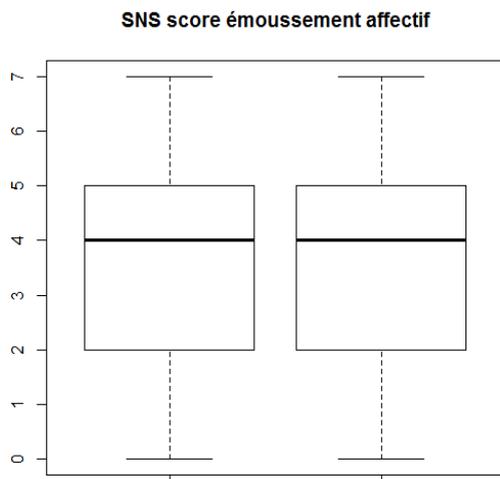
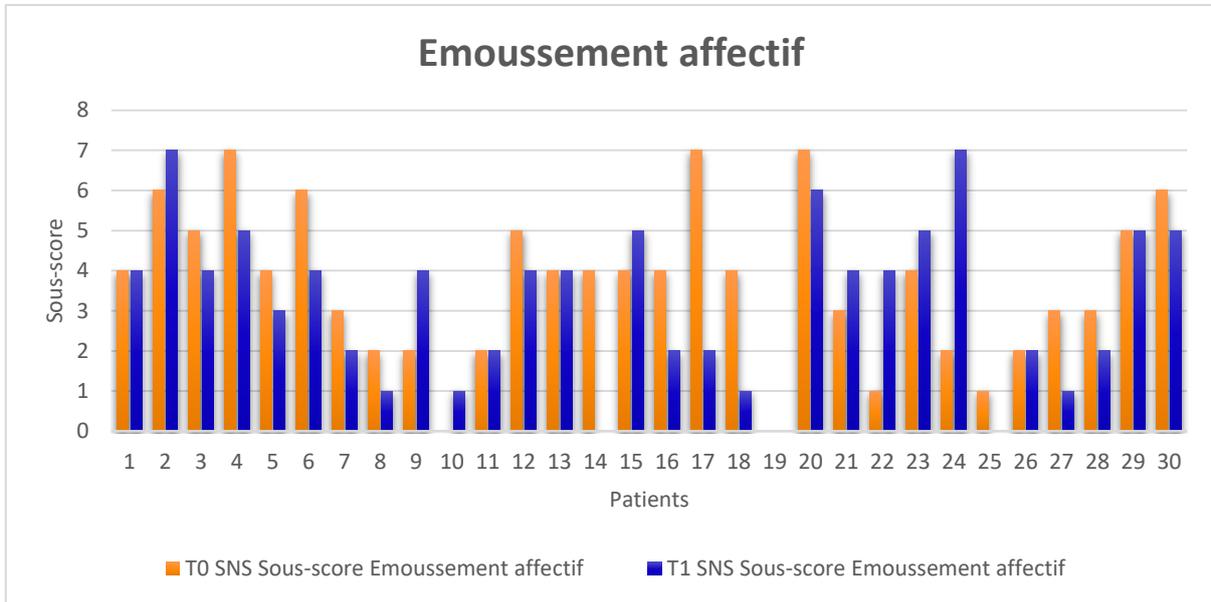


La moyenne des sous-scores SNS retrait social à T0 est  $m=3.8$  alors qu'elle est de  $m=2.73$  à T1. La différence est statistiquement significative.

$t = 3.1483$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.003785 < 0.05$

On constate que l'hospitalisation a un effet notable sur le retrait social qui baisse significativement entre l'entrée et la sortie.

### 2.2.3. SNS sous score émoussement affectif

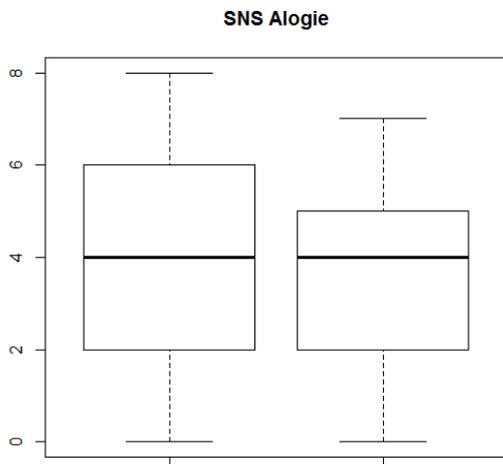
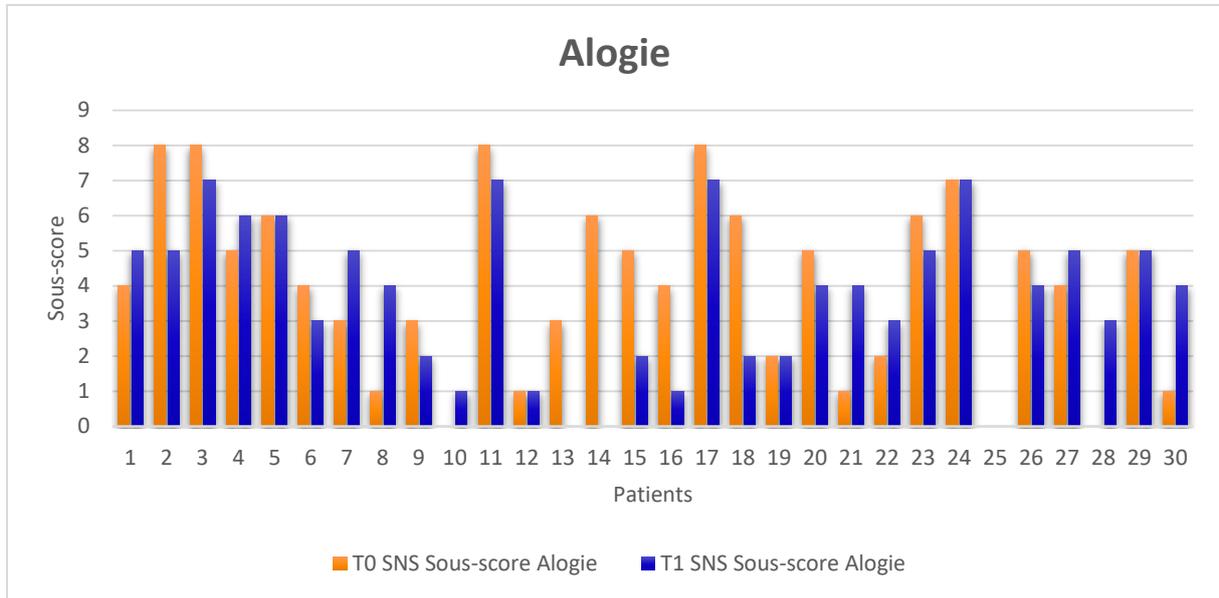


La moyenne des sous-score SNS émoussement affectif à T0 est  $m=3.67$  alors qu'elle est de  $m=3.2$  à T1. La différence n'est pas significative.

$t = 1.3037$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.2026 > 0.05$

Les patients ne rapportent pas de modification concernant l'émoussement affectif.

## 2.2.4. SNS sous score alogie

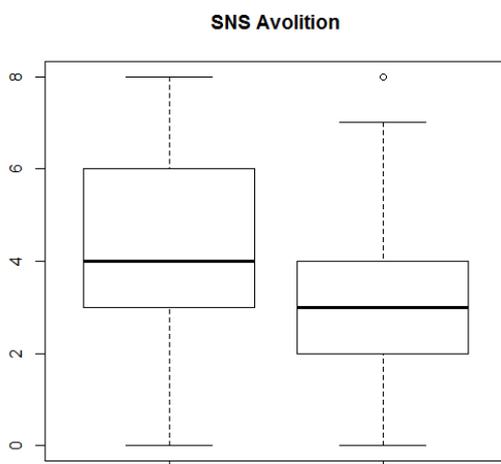
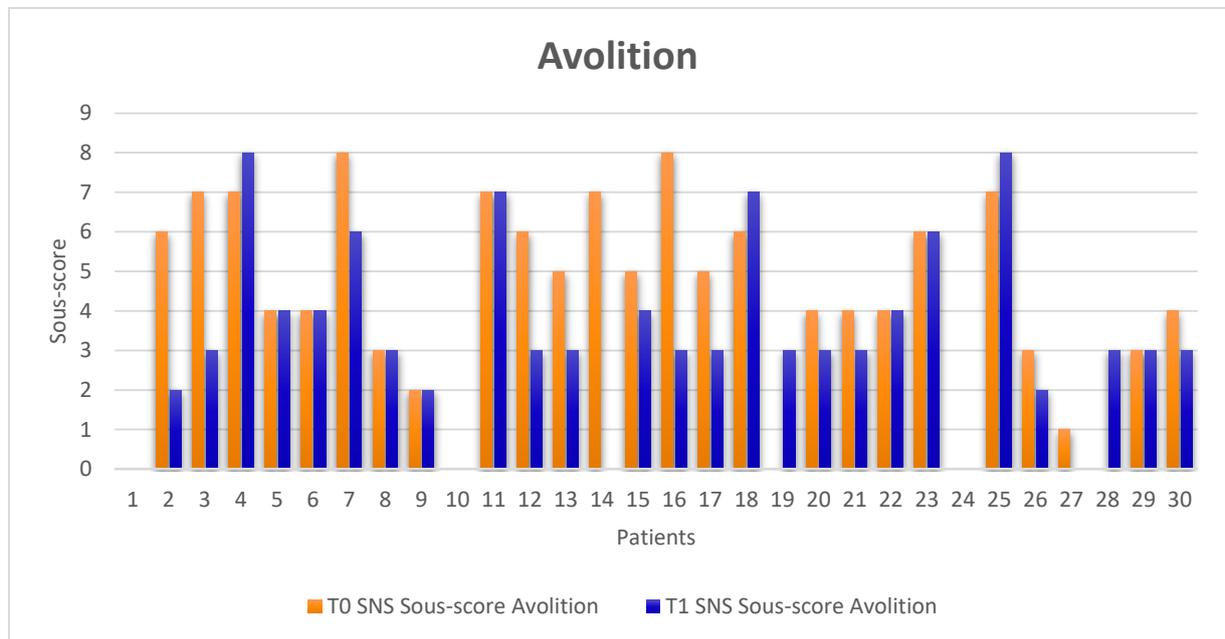


La moyenne des sous-score SNS alogie à T0 est  $m=4.03$  alors qu'elle est de  $m=3.67$  à T1. La différence n'est pas significative.

$t = 0.92411$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.3631 > 0.05$

De même que pour l'éroussement des affects, l'hospitalisation n'a pas d'impact significatif sur l'amélioration de l'alogie.

## 2.2.5. SNS sous score avolition

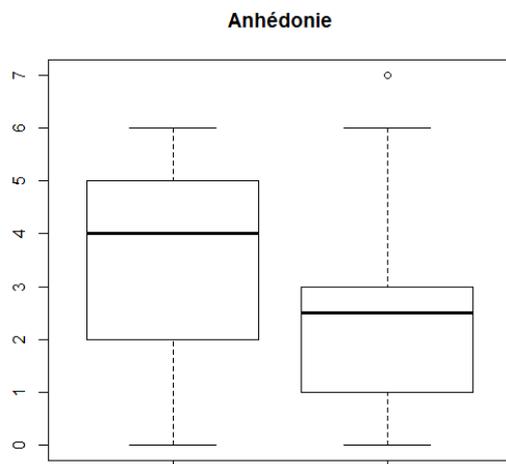
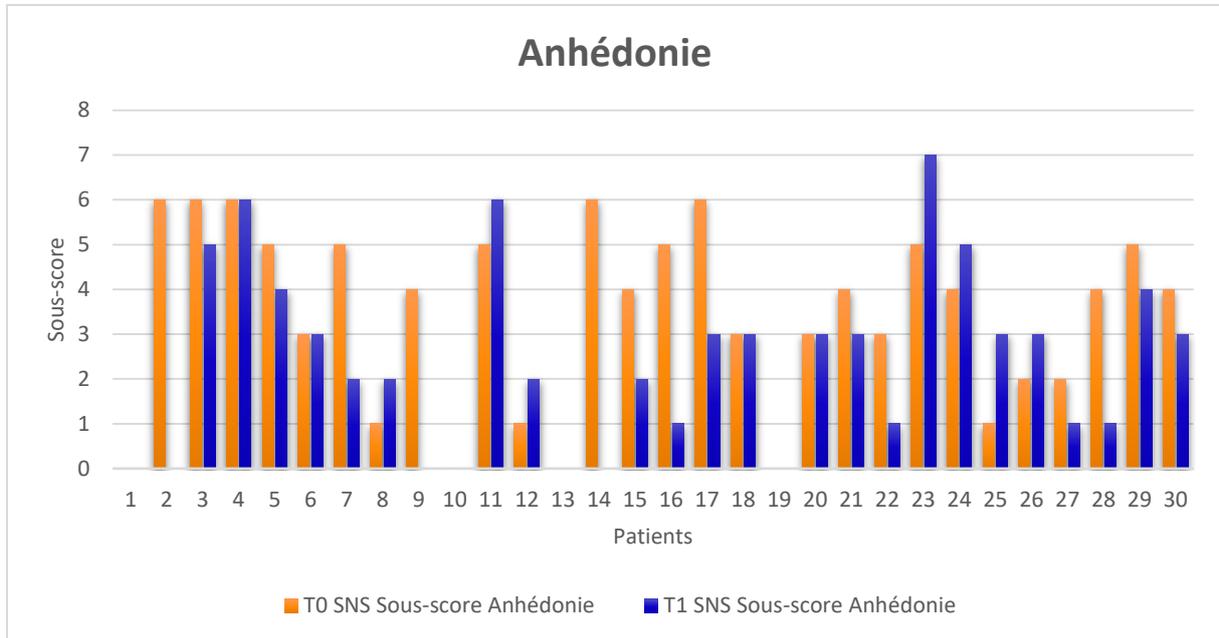


La moyenne des sous-scores SNS Avolition à T0 est  $m=4.2$  alors qu'elle est de  $m=3.33$  à T1. La différence est statistiquement significative.

$t = 2.2295$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.03369 < 0.05$

L'avolition est significativement améliorée par le séjour hospitalier.

## 2.2.6. SNS sous score anhédonie

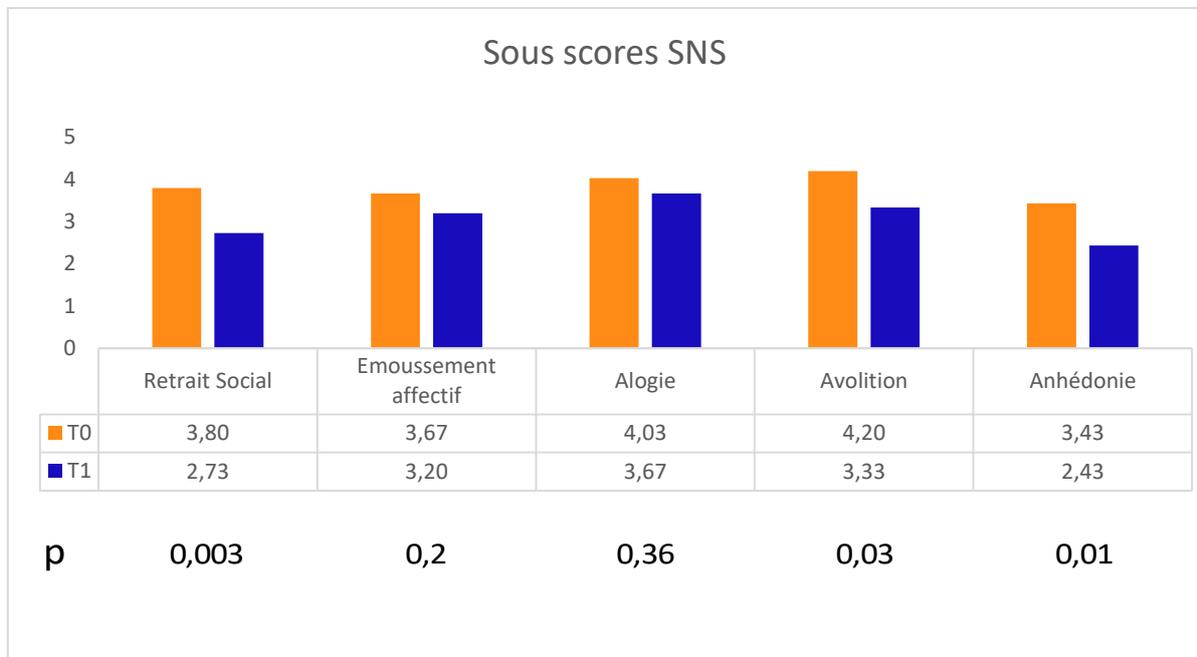


La moyenne des sous-scores SNS Anhédonie à T0 est  $m=3.43$  alors qu'elle est de  $m=2.43$  à T1. La différence est statistiquement significative.

$t = 2.6071$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.01427 < 0.05$

L'hospitalisation a un effet important sur la composante hédonique des participants.

### 2.2.7. Evolution des sous-scores pour chaque item de l'échelle de SNS

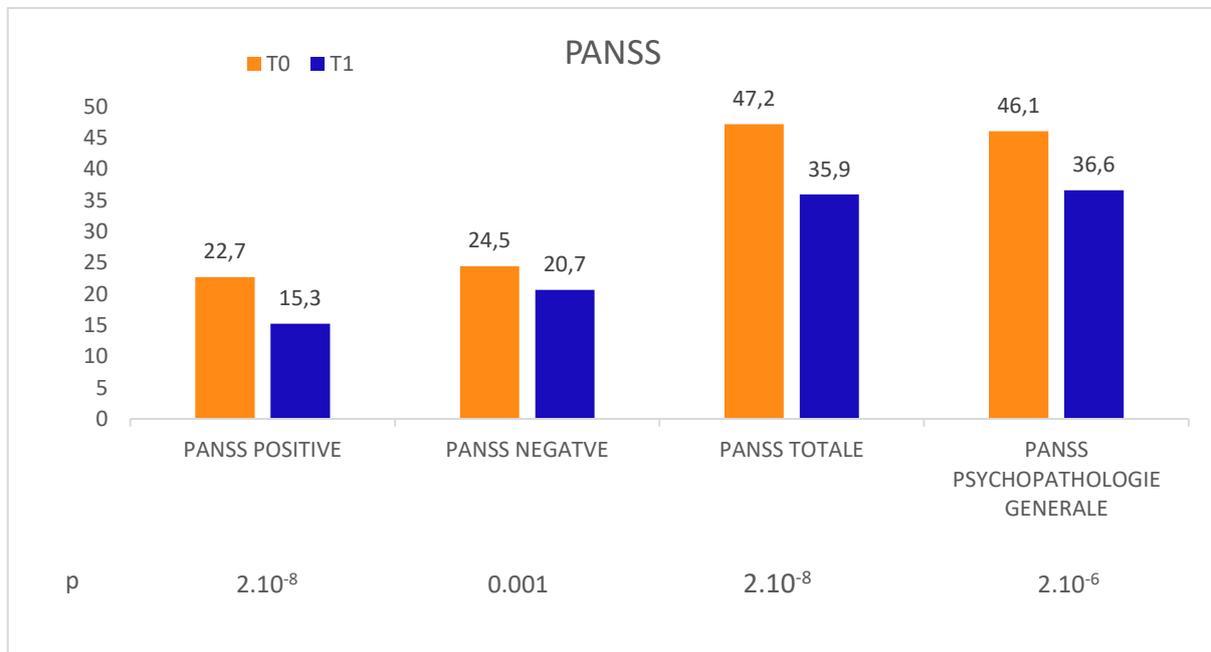


L'analyse globale et en sous-score de la SNS a donc montré que le score total de SNS à T1 a été significativement amélioré par rapport à l'évaluation initiale à T0 ( $p < 0.01$ )

En examinant chaque sous-score individuellement, seuls les 3 items : retrait social, avolition et anhédonie ont été significativement améliorés à T1 (avec respectivement  $p < 0.005$  ;  $p < 0.05$  ;  $p < 0.05$ ).

L'éoussement affectif et l'alogie ne montrent pas d'amélioration significative au cours de l'hospitalisation.

### 2.3. Résultats PANSS



PANSS positive  $t = 7.62$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 2.10^{-08} < 0.05$

PANSS négative  $t = 3.77$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 0.001 < 0.05$

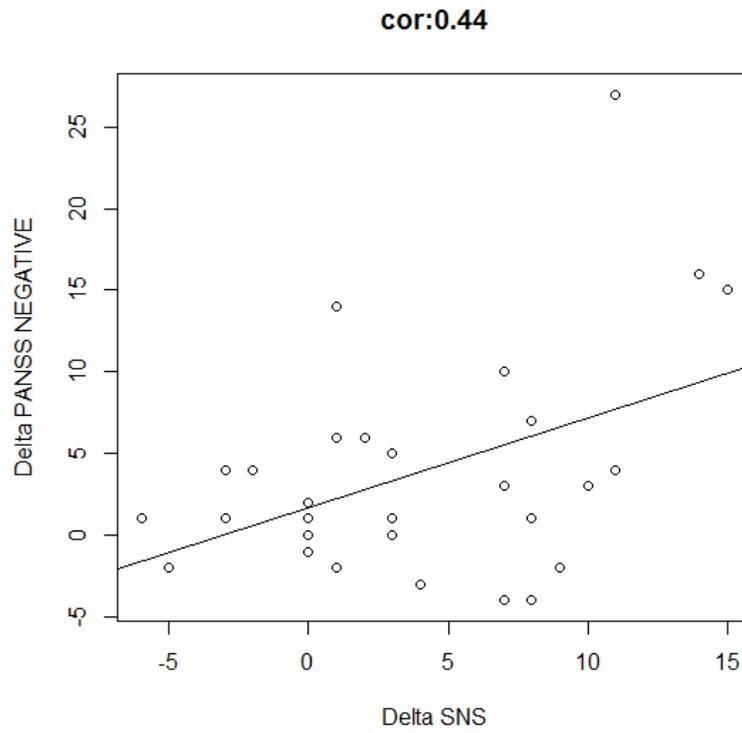
PANSS totale  $t = 6.81$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 2.10^{-07} < 0.05$

PANSS psychopathologie générale  $t = 5.86$ ,  $df = 29$ ,  $p\text{-value} = 2.10^{-06} < 0.05$

Les scores moyens des différentes dimensions de la PANSS ont tous été significativement améliorés par rapport aux scores initiaux. La positive a diminué de 32%, la négative de 16% pour donner un score de PANSS total diminué de 24%. Enfin la psychopathologie générale a baissé de 21%.

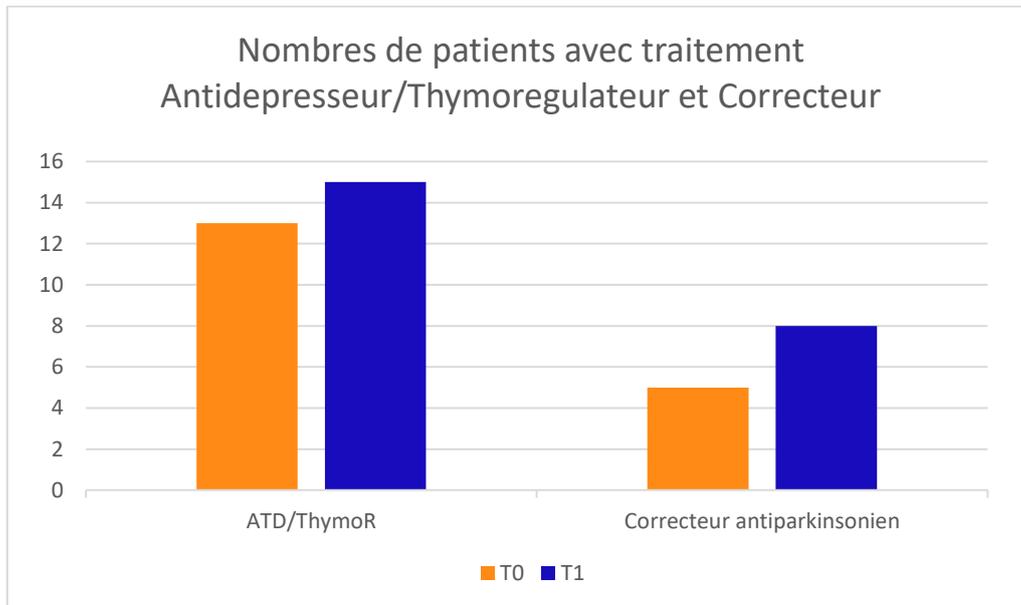
Les résultats de la PANSS négative sont cohérents à ceux de la SNS, puisque les 2 échelles sont positivement corrélées, comme démontré dans l'étude de validité de la SNS (9).

Corrélation PANSS Négative et SNS de l'étude R=0.44



## 2.4. Facteurs extrinsèques pouvant influencer l'évolution des scores de SNS

### 2.4.1. Traitements antidépresseur/thymorégulateur et correcteur anticholinergique



Lors de l'évaluation initiale les patients étaient respectivement au nombre de 13 et 5 à prendre un antidépresseur ou thymorégulateur autre que antipsychotique et un correcteur anticholinergique pour passer à 15 et 8 lors de l'évaluation finale. Il n'y avait pas de différence significative.

### 2.4.2. Syndrome dépressif comorbide

Après avoir regardé les modifications thérapeutiques des antidépresseurs et thymorégulateurs au cours de l'étude, il fallait dépister la présence d'un syndrome dépressif associé chez les participants aux 2 temps de l'étude, à l'aide de l'échelle de Calgary.

Un score seuil de CDSS doit permettre de dépister au mieux les patients présentant une humeur dépressive. L'analyse de la courbe ROC permet de déterminer ce seuil.

### Sensibilités et spécificités en fonction du score de CDSS (analyse de la courbe ROC)

CDSS score	Sensitivity	Specificity	Youden's index
0	1	0	0
1	1	0.217	0.217
2	1	0.333	0.333
3	1	0.403	0.403
4	0.974	0.512	0.486
5	0.947	0.597	0.544
6	0.947	0.651	0.598
7	<b>0.947</b>	<b>0.721</b>	<b>0.668</b>
8	0.763	0.822	0.585
9	0.711	0.868	0.579
10	0.553	0.884	0.437
11	0.474	0.915	0.389
12	0.368	0.953	0.321
13	0.342	0.969	0.311
14	0.263	0.984	0.247
15	0.237	0.992	0.229
16	0.237	1	0.237
17	0.211	1	0.211
18	0.105	1	0.105
19	0.053	1	0.053
21	0.026	1	0.026
24	0	1	0

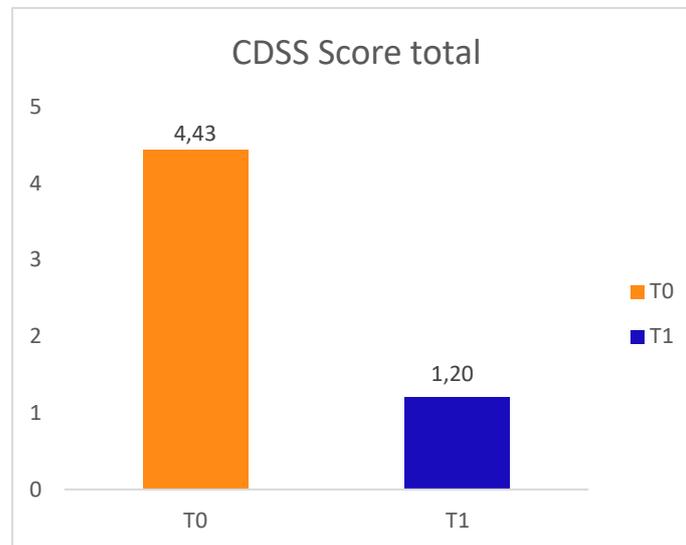
CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia. ROC, receiver operating characteristic. The numbers in bold indicate the CDSS score with the highest Youden's index, and the corresponding sensitivity and specificity.

Ce tableau rappelle les sensibilités et les spécificités correspondant aux différents scores de CDSS. Il permet de déterminer l'index de Youden qui mesure la précision de la méthode diagnostic. Il est compris entre 0 (méthode diagnostic non efficace) et 1 (méthode parfaite). Un score de 7 sur le CDSS correspond ici à l'indice de Youden le plus élevé (0.668), avec une sensibilité de 94,7% et une spécificité de 72,1% (226).

Pour notre étude un score strictement supérieur à 6 a donc été retenu.

A T0, 6 patients avaient un score de CDSS strictement supérieur à 6 ; 3 autres un score égal à 6. A T1 il n'y avait qu'un seul patient déprimé avec un score égal à 11.

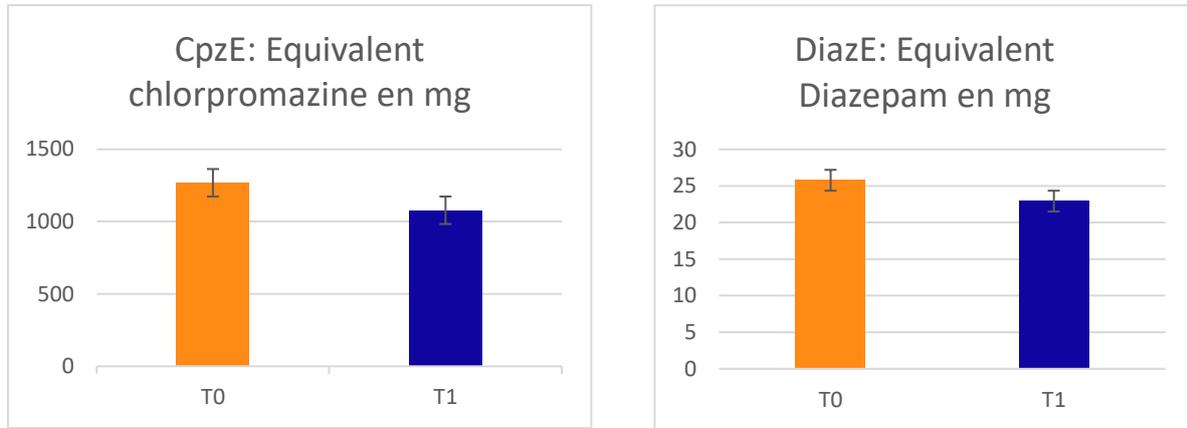
## Moyennes des scores de Dépression sur l'échelle de Calgary à T0 et T1



Il y a une amélioration significative des scores de CDSS au cours de l'hospitalisation avec  $t = 3.0972$ ,  $df = 39.28$ ,  $p\text{-value} = 0.0036$ .

D'un point de vue global les moyennes des scores étaient bien inférieures à 7 mais on peut raisonnablement dire que l'hospitalisation a permis de faire baisser les affects dépressifs.

### 2.4.3. Traitements antipsychotique et anxiolytique



L'adaptation thérapeutique lors des décompensations schizophréniques repose en première intention sur les traitements antipsychotiques auxquels sont rajoutés en phase aigüe des anxiolytiques à visée apaisante ou sédative. Il va sans dire qu'un surdosage va pouvoir avoir des effets délétères chez le sujet qui remplit l'auto-évaluation en altérant ses capacités cognitives à un instant T. On peut donc craindre qu'en T0 le traitement d'urgence soit responsable d'une sédation plus importante grevant potentiellement les scores des patients.

Afin d'homogénéiser les posologies de chaque classe médicamenteuse, les antipsychotiques ont été convertis en équivalent Chlorpromazine (CPZ) et les anxiolytiques/benzodiazépines en équivalent Diazepam (DIAZ).

On rappelle que les équivalents CPZ sont de 1268mg (SD=967) à T0 pour être de 1078mg (SD=658) à T1. Les équivalents Diazepam sont de 26mg (SD=68) à T0 et de 23mg (SD=24) à T1.

Diazepam  $t = 0.61$ ,  $df = 29$ ,  $p = 0.548 > 0.05$

Chlorpromazine  $t = 1.45$ ,  $df = 29$ ,  $p = 0.155 > 0.05$

La comparaison des moyennes ne montre pas de différence significative entre la quantité de CPZ et de DIAZ entre T0 et T1 dans notre étude.

#### 2.4.4. Comorbidité addictive, observance thérapeutique, et présentation clinique initiale

Lors du recueil démographique des participants à l'entrée dans l'étude, nous avons pu remarquer qu'un tiers des patient se déclarait consommateur régulier de cannabis (10 consommateurs contre 20 non consommateurs). Nous avons comparé ces 2 groupes à T0. Chez les 22 hommes, 9 consommaient régulièrement, soit 40%., contre seulement 1 femme sur 8 à l'admission.

Moyennes à T0	THC +	THC-	T test	p (T<=t)	Significativité
SNS	13,4	22	-2,91	0,007	+
SNS Facteur Amotivation	8,8	12,75	-1,86	0,07	=
SNS Facteur Expression diminuée	4,6	9,25	-3,75	0,0008	+
PANSS négative	21,9	25,75	-1,76	0,09	=
PANSS positive	22,7	22,75	-0,02	0,98	=
CDSS	1,5	5,9	-2,32	0,03	+

THC+ : consommation régulière de cannabis

THC - : pas de consommation déclarée de cannabis

Les consommateurs avaient un score de SNS moyen de 13,4 contre 22 chez les non consommateurs, avec une différence significative.

Pour le score de PANSS négative les consommateurs avaient également un score inférieur, de 21.9 contre 25.75 chez les non consommateurs. Néanmoins le score n'était pas significatif.

Le score de PANSS positive était superposable dans les 2 groupes : 22.7 contre 22.75.

Le score de dépression est significativement plus important chez les patients non-fumeur, bien que juste en deçà du seuil >6.

L'analyse séparée de la SNS est particulièrement intéressante puisqu'elle montre une symptomatologie nettement moins marquée concernant les déficits expressifs chez les fumeurs de THC.

Nous avons ensuite comparé les 17 patients observants au traitement aux 13 autres dont le suivi était rompu. L'observance était définie comme la prise ininterrompue d'un traitement à posologie efficace depuis au moins un mois. En effet l'efficacité d'un traitement neuroleptique est établie dès 2 à 4 semaines de traitement. Selon les recommandations cliniques, 6 semaines de traitement bien conduit sans efficacité thérapeutique impose un changement de molécule (227). 3 femmes -37% et près de la moitié des hommes-10 n'avaient pas de traitement stabilisé avant leur entrée.

Moyennes à T0	Observance TTT -	Observance TTT+	T test	p (T<=t)	Significativité
SNS	15	22,3	-2,47	0,02	+
SNS Facteur Amotivation	9,5	12,9	-1,63	0,11	=
SNS Facteur Expression diminuée	5,4	9,4	-3,19	0,003	+
PANSS négative	24,2	24,6	-0,19	0,85	=
PANSS positive	25,4	20,7	2,30	0,03	+
CDSS	2,4	6	-1,95	0,06	=

Observance TTT - : Patient non observant au traitement

Observance TTT+ : Patient observant au traitement

Curieusement, les patients observants au traitement depuis plus d'un mois avaient un score de SNS total moyen de 22.3, tandis que les patients non stabilisés avaient un score total moyen significativement plus faible de 15.

La PANSS positive moyenne des patients stabilisés était de 20.7, significativement moins élevée que celle des patients non stabilisés de 25.4.

Les résultats de la PANSS négative à T0 chez les 2 groupes sont superposables : 24.6 chez les stabilisés à peine supérieur au score de 24.2 des patients non observants.

Les 2 groupes n'étaient pas différents pour le score de CDSS, bien que le score=6 du groupe stabilisé rempli presque les critères de dépression.

Le sous domaine SNS de diminution de l'expression émotionnelle est à nouveau intéressant puisque les patients ne prenant pas de traitement sont significativement moins affectés.

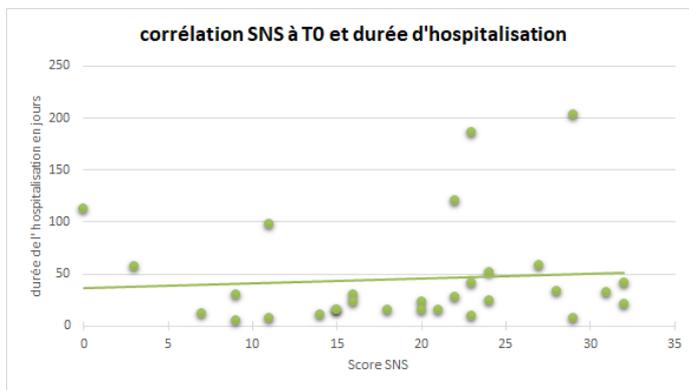
On remarquera par ailleurs que parmi les 30 patients, 19 d'entre eux avaient pour caractéristique d'associer le fait de consommer du cannabis et de ne pas prendre de traitement, ou au contraire, s'ils prenaient un traitement régulièrement, ne fumaient pas de THC.

### 2.4.5. Prévisibilité de la durée d'hospitalisation ?

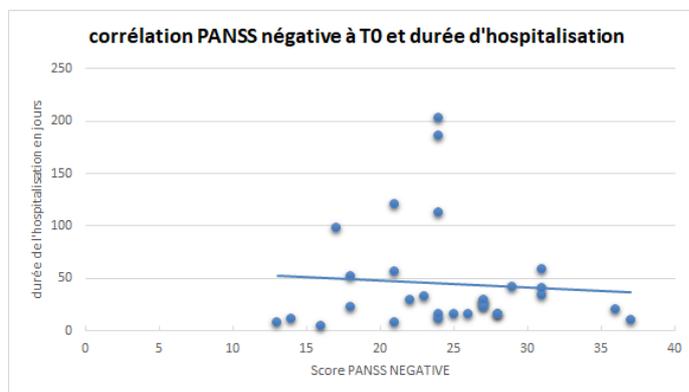
Nous souhaitons savoir si les caractéristiques cliniques ainsi que les facteurs influant sur celles-ci pouvaient présager de la durée de la prise en charge hospitalière.

En effet les patients hospitalisés avaient des présentations cliniques hétérogènes ainsi qu'une histoire de la maladie et un suivi divers.

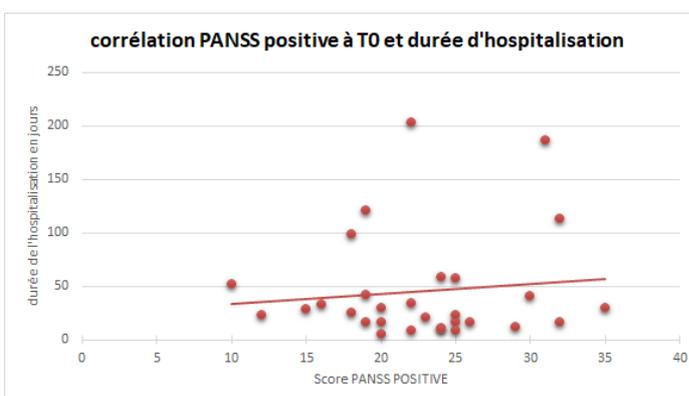
Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la symptomatologie à T0 et la durée d'hospitalisation sur les échelles de SNS, de PANSS négative et positive.



R = 0.08



R = -0.07



R = 0.11

Par ailleurs, que le patient soit consommateur ou non de cannabis à T0, la durée moyenne de l'hospitalisation ne montrait pas de changement significatif (47jours chez les non consommateurs, 41 chez les consommateurs,  $t=0.9$ ,  $df=28$ ,  $p=0.77$ ).

De même, il n'y avait pas de différence significative sur la durée moyenne du séjour que le patient ait été observant au traitement avant l'admission (38jours) ou non (54jours) ( $t=-0.83$ ,  $df=28$ ,  $p=0.41$ ).

## 2.5. Comparabilité de la population exclue et incluse ?

Il était important de pouvoir comparer les caractéristiques des patients recrutés à celles des patients « perdus de vue » afin de constater ou non tout biais d'attrition (bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude thérapeutique, ce biais de sélection est important).

Nous avons comparé les données démographiques, les antécédents psychiatriques ainsi que les résultats des échelles à T0 de la population étudiée et de la population perdue de vue.

Selon les données analysées, leurs distributions suivaient une loi normale à quelques exceptions près. Les tests statistiques les plus appropriés ont donc été utilisés. La population perdue de vue avec 11 patients représente un faible effectif.

### Données démographiques générales

Moyennes	Participants inclus	Participants exclus	T test	p (T<=t)	Significativité
Age	38,2	35,9	0,59	0,56	=
Age début maladie	24,9	24	0,47	0,64	=
Durée maladie	13,6	12,1	0,38	0,71	=
Années scolarité	10,6	11,6	-1,26	0,22	=
Equivalent CPZ T0	1268	1218	0,18	0,86	=
Equivalent Diazepam T0	25,8	14,6	1,77	0,08	=
Jours d'évaluation	3,6	2,6	1,38	0,19	=
Durée totale Séjour (jours)	45,1	40,5	0,32	0,75	=

Les 2 populations ne montraient pas de différence significative sur leur âge, l'âge de début de la maladie, le nombre d'année de maladie, leur niveau scolaire. Les traitements et la durée totale de séjour étaient également comparables. 3 patients exclus déclaraient consommer du THC, dont un seul prenait un traitement. Ils étaient 3 à être observant.

### Scores à T0 aux différentes échelles

<b>Moyennes</b>	<b>Participants inclus</b>	<b>Participants exclus</b>	<b>T test</b>	<b>p (T&lt;=t)</b>	<b>Significativité</b>
SNS T0	19,1	13,5	2,45	0,02	+
PANSS positive T0	22,7	24,1	-0,54	0,59	=
PANSS négative T0	24,5	26,1	-0,77	0,45	=
PANSS composite T0	47,2	50,2	-0,79	0,44	=
PANSS psychopathologie T0	46,1	48,3	-0,63	0,53	=
CDSS T0	4,43	1	3,09	0,003	+
BPRS T0	55,4	56,4	-0,30	0,77	=

Sur l'hétéroévaluation il n'y a pas de différence significative entre les 2 populations hormis en ce qui concerne l'échelle de dépression de Calgary. On peut toutefois nuancer cette différence devant des scores inférieurs à 6 ne permettant pas de parler d'épisode dépressif majeur.

En ce qui concerne notre outil principal d'autoévaluation, on remarque une différence significative sur les scores de SNS. Les patients participants à l'étude avaient un score de 19.1 contre 13.5 pour ceux exclus. Or l'hétéroévaluation ne montre pas de différence sauf pour le score de dépression.

Nous avons également regardé les antécédents psychiatriques des 2 groupes. Pour cela nous avons décidé de remonter aux 2 précédentes années 2015-2016. Remonter plus tôt dans le temps aurait été source de biais. En effet les patients pouvaient avoir déménagé et avoir été hospitalisés dans d'autres établissements dont nous n'avions pas forcément connaissance.

Devant l'effectif faible du groupe PDV et la distribution éloignée d'une loi normale, un test de Wilcoxon est réalisé pour comparer les durées de prise en charge antérieures.

### Séjours d'hospitalisation antérieurs

<b>Moyennes(2015-2016)</b>	<b>Participants inclus</b>	<b>Participants exclus</b>	<b>p (Wilcoxon Test)</b>	<b>Significativité</b>
Jours d'HTP	68,3	42,8	0.963	=
Nombre séjours HTP	4,7	5,1	1	=
Jours d'HDJ	25,6	11,1	0.168	=

Il n'y a pas de différence significative certaine concernant les antécédents de prise en charge antérieure. On peut donc raisonnablement penser que les patients perdus de vue avaient des antécédents hospitaliers comparables.

Le fait d'avoir eu au moins un séjour d'hospitalisation (HDJ ou HTP) lors de 2015 ou 2016 hormis l'hospitalisation de l'étude a été recherché. Ainsi 64% des patients exclus de l'étude avaient fait au moins un séjour contre 73% chez des patients inclus.

On constate donc que les patients perdus de vue sont moins hospitalisés mais le test de Fisher ne montre pas de différence significative,  $p=0.70$ .

### 3. Discussion

Nous avons remarqué que dans la schizophrénie la symptomatologie négative, depuis ses premiers concepts jusqu'à nos jours ne cesse de voir sa définition s'affiner.

Un intérêt de plus en plus important est visible dans la littérature ces dernières années. Concernant leur évolution elle y est plus souvent décrite sur la vie entière ou un pan de vie chez des patients relativement stabilisés. Lorsqu'elle est évaluée pendant une hospitalisation celle-ci est plutôt centrée sur des patients chroniques et/ou avec des outils psychométriques d'hétéroévaluation. Cela ne fait qu'à peine plus de 10 ans qu'un comité d'expert a statué sur les 5 domaines que sont : le retrait social, l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition et l'anhédonie. Cela peut expliquer l'absence de leurs évaluations systématique en pratique clinique.

Le constat actuel est que peu de données sur l'évolution de la sphère négative au cours d'une hospitalisation et à l'aide d'une auto-évaluation sont disponibles (qui plus est, avec les caractéristiques contemporaines de diminution de lits et de durée moyenne de séjour).

Nous avons donc, à notre niveau, voulu recueillir ces données. Cette étude épidémiologique descriptive s'est donc donnée pour objectif d'observer leur évolution au cours d'un séjour hospitalier en permettant aux patients de s'autoévaluer.

La Self Evaluation of Negative Symptoms a été utilisée pour obtenir les principaux résultats. D'abord testée à Caen (9), la fiabilité de cette échelle a été répliquée avec succès à Rouen en

consultation ambulatoire (228), chez des schizophrènes dont le traitement et l'état clinique étaient stables depuis 2 mois. La SNS a ainsi pu démontrer ses qualités psychométriques.

Cette étude représente donc la première utilisation de la SNS chez des schizophrènes hospitalisés, en phase aigüe de la maladie. Les malades bénéficiaient d'une adaptation thérapeutique. L'intervalle moyen de 26 jours (SD=23) entre les 2 évaluations était également inférieur aux études préliminaires (4 à 8 semaines), et la consommation de cannabis ne constituait pas un critère d'exclusion.

Notre population avait les mêmes caractéristiques démographiques que les données de la littérature sur les études de patients schizophrènes hospitalisés (229). Le motif d'hospitalisation étant presque toujours le fait d'une recrudescence délirante et la durée moyenne de séjour (45 jours, DS=50) étaient superposables. On peut donc dire qu'elle est représentative.

Certains auteurs ne rapportaient pas de changement sur l'évolution des symptômes négatifs dans leur globalité, entre la phase aigüe et le suivi ultérieur (230). Phillips, au contraire a pu retrouver une amélioration significative de chacun des sous-types de symptômes négatifs, mesurés dans les 3 premiers jours suivant l'admission puis à la sortie (231). Enfin d'autres apportent des résultats plus contrastés, en signifiant que seulement l'avolition évoluait favorablement au cours de l'hospitalisation (232). Des différences, selon que la première évaluation soit plus ou moins rapprochée dans le temps de la date d'admission, pouvaient expliquer cette variabilité. Les auteurs étaient en revanche toujours d'accord pour déplorer leur persistance au long cours. Il faut aussi rajouter que ces observations précédaient le consensus de 2006, et que les 5 signes négatifs sont désormais définis plus précisément.

Notre étude a retrouvé une amélioration significative sur le score total de SNS entre la première semaine d'hospitalisation et les jours précédents la sortie du patient (T0=19.13, T1=15.37,  $p=0.005$ ). Ces résultats contredisent donc notre hypothèse initiale, et concordent avec les résultats de Phillips qui évaluait précocement la symptomatologie négative (231). Le délai de 3.8 jours (DS=2.2) entre l'admission et T0 s'en rapproche fortement. Savill, dans une méta-analyse de 2015, a pu montrer que les signes négatifs n'étaient pas figés dans le temps (233). Bien qu'il s'agisse de consultations ambulatoires, les symptômes négatifs baissaient dans presque tous les échantillons. Nous pouvons également évoquer les résultats de Mezquida montrant également une amélioration significative des symptômes négatifs entre le premier épisode psychotique et le suivi à 1 et 2 ans (234).

Notre résultat sur l'amélioration globale de la sphère négative est finalement cohérent avec les données de la littérature.

Cependant il faut regarder de plus près pour nuancer notre propos, puisqu'en analysant séparément l'évolution de chacun des 5 sous-domaines entre T0 et T1 on observe des différences. En effet seulement 3 des 5 items s'améliorent significativement: le retrait social,

l'avolition et l'anhédonie. L'émoussement affectif et l'alogie n'évoluaient pas au cours du séjour. Les résultats sont partiellement concordants avec ceux de Mueser en 1991, mais il y intégrait le couple « anhédonie-asociabilité » comme stable également, selon la définition de l'époque (232).

Nos données sont en revanche superposables avec ceux de Dollfus et Petit en 1995. En effet, les symptômes détaillés de l'émoussement affectif (expression faciale immuable, diminution des mouvements spontanés, rareté des gestes expressifs et absence d'inflexions vocales) et de l'alogie (pauvreté de la parole) ne variaient pas (235).

Nous n'avons trouvé que peu de publications concernant l'évolution hospitalière des symptômes négatifs. Alors que depuis 2013 des échelles exhaustives d'hétéro-évaluation existent (BNSS, CAINS), seules des études de validité ont été publiées (236). Il n'est pas apparu d'études spécifiques à l'évolution de la composante négative. De même pour l'échelle d'auto-évaluation MAP-PR (motivation et de plaisir), bien qu'incomplète.

Ainsi c'est le sous-domaine du facteur de motivation qui s'est significativement amélioré au cours du séjour. Au contraire, le facteur d'expression diminué n'a pas significativement évolué, comme le montre les résultats figés d'alogie et d'affects émoussés. Ce constat renforce donc bien l'hétérogénéité de ces 2 domaines que Strauss a démontré (59), et réciproquement la SNS respecte leur dichotomie.

L'équipe de Dollfus soulevait en 1995 que les changements dans les symptômes négatifs seraient liés à des changements dans d'autres domaines tels que la symptomatologie extrapyramidale, dépressive et positive (235). Ce qui revient à dire que le retrait social, l'anhédonie et l'avolition sont concernés. Concernant le retrait social, on peut émettre l'hypothèse que l'hospitalisation, par son caractère de collectivité, notamment lors des repas et les lieux de vie communs hors chambre, ne peut que faciliter voire contraindre les patients à avoir un minimum d'échanges.

L'idée selon laquelle l'émoussement affectif et l'alogie pourraient être plus stables dans le temps et moins sensibles au traitement a déjà été démontrée lors d'études longitudinales (237). Ces 2 piliers de la symptomatologie ont d'ailleurs très vite fait consensus et été partagés par tous, chercheurs, cliniciens et patients.

Les résultats de la PANSS ont démontré une baisse significative de toutes les dimensions, positive, négative et de psychopathologie générale. Les symptômes positifs étaient par ailleurs 2 fois plus améliorés que les symptômes négatifs, avec un p très significatif. Cet écart d'évolution dans le temps, en faveur du syndrome délirant est bien connu (210,238).

La corrélation positive ( $R=0.44$ ) entre la PANSS négative et la SNS sont conformes aux études de validité sur la SNS (9,228). De même, l'absence de corrélation entre la PANSS positive et la SNS ( $R=-0.12$ ) est similaire à ces études. Ce qui conforte le fait que la SNS serait peu sensible aux symptômes négatifs secondaires des symptômes positifs.

De plus la SNS n'est pas en corrélation avec l'échelle de CGI (Clinical Global Impression)-Parkinsonisme contrairement à l'échelle de SANS. Par conséquent, l'auto-évaluation avec la SNS serait également moins sensible aux symptômes négatifs secondaires liés aux effets indésirables des antipsychotiques.

La SNS identifierait alors principalement les signes négatifs primaires (9).

Concernant les facteurs extrinsèques pouvant influencer l'évolution des scores de SNS au cours de l'hospitalisation, il y avait tout d'abord les interventions thérapeutiques antidépressives/thymorégulatrices à analyser, puis l'évolution du syndrome dépressif entre T0 et T1. Les 2 n'étant pas toujours liés.

Nous avons donc d'abord simplement cherché à comparer le nombre de patients sous traitement à T0 et T1, soit 13 à T0 contre 15 à T1. En termes de nombre la différence est non significative. Pour autant, dire que cela n'interviendrait pas dans les symptômes dépressifs et/ou score de SNS au cours de l'étude semble hâtif.

En effet des modifications de traitement antidépresseur ou thymorégulateur ont eu lieu pour 6 patients entre T0 et T1. 4 patients qui bénéficiaient déjà de tels traitements ont eu un changement de posologie ou de molécule. Concernant les 2 autres patients qui n'en avaient pas à T0, un antidépresseur pour l'un et un thymorégulateur pour l'autre ont été mis en place durant le séjour.

Nous avons donc analysé les données pour ces 6 patients bénéficiant d'un ajustement thérapeutique spécifique. Il n'y avait pas de différence significative entre T0 et T1, que ce soit pour la SNS totale (SNS totale T0 22.5, T1 14.6,  $p=0.15>0.05$ ), la SNS Facteur Motivation (SNS Facteur Motivation T0 12.5, T1 7.3,  $p=0.18>0.05$ ), ou pour la SNS Facteur Diminution expression (SNS Facteur Diminution expression T0 10, T1 7.3,  $p=0.13>0.05$ ).

Ces ajustements spécifiques chez ces 6 patients n'ont donc pas eu d'impact notable sur les domaines négatifs entre T0 et T1.

Nous restons prudents car le délai d'action nécessaire du traitement (qui peut avoir été instauré peu avant T1) n'a pas été vérifié. En tenant compte du potentiel antidépresseur des antipsychotiques, plus ou moins présent selon leurs profils (239), beaucoup de facteurs de confusions existent.

Le syndrome dépressif comorbide pouvant biaiser les résultats, nous l'avons mesuré. On a donc comparé la CDSS entre T0 et T1 de tous les participants. D'après le seuil de CDSS >6, 6 patients étaient déprimés à T0 contre un seul à T1. Sur ces 6 patients, 4 n'avaient pas de modification de traitement antidépresseur/thymorégulateur dont 2 n'avaient en fait aucun de ces traitements. *Notons que ces 6 patients étaient différents des 6 patients précédents avec l'ajustement thérapeutique.*

L'affect dépressif était significativement moins présent à l'approche de la sortie de l'hospitalisation puisque le CDSS moyen de tous les participants passait de 4.4 à 1.2  $p=0.003$ . Néanmoins avec un score moyen nettement inférieur à 7 à T0, on ne peut pas parler de dépression.

Nous avons observé les données des 6 patients déprimés lors de l'inclusion. Leur score de CDSS s'améliore significativement au cours du séjour, de T0 13 à T1 3.5,  $p=0.012<0.05$ .

En score total, la SNS était significativement améliorée (SNS Totale T0 28.3, T1 16.8,  $p=0.03<0.05$ ). En sous domaine, le facteur SNS Motivation l'était également (SNS Facteur motivation T0 16.5, T1 8.7,  $p=0.03<0.05$ ).

En revanche pour le Facteur Diminution d'expression, il n'y avait pas de différence significative entre T0 et T1 (SNS Facteur Diminution expression T0 11.8, T1 8.2,  $p=0.06>0.05$ ).

Nous pourrions être tentés de dire que les résultats de ces 6 patients déprimés à T0 (*dont 5 ne l'étaient plus à T1*), étant similaires à ceux de la population générale, ils aient pu expliquer ces derniers.

Cependant, les 24 participants euthymiques à T0 et qui le restèrent à T1 montraient une évolution superposable (SNS Totale T0 16.8, T1 15,  $p=0.0499<0.05$  ; SNS Facteur motivation T0 10.2, T1 8.4,  $p=0.005<0.05$  ; SNS Facteur Diminution expression T0 6.7, T1 6.5,  $p=0.8>0.05$ ).

De même pour la CDSS qui passe de T0 2.29 à T1 0.62,  $p=0.0007<0.05$ .

Au total, selon que le patient soit déprimé ou euthymique à l'inclusion, l'évolution des 2 domaines négatifs n'a pas été significativement différente.

La littérature soulève que la dépression comorbide de la schizophrénie comporte de nombreux facteurs de confusion. L'étayage et la « re-sociabilisation » via la stimulation soignant/patient ou patient/patient et la vie en collectivité impactent sur l'avolition, le retrait social et l'anhédonie (130).

Chez certains patients, l'humeur dépressive peut induire ou augmenter le niveau de symptômes négatifs secondaires. Un niveau élevé de sensibilisation au déficit émotionnel pourrait secondairement déprimer les patients. Néanmoins l'absence de corrélation significative entre la

diminution de la gamme émotionnelle du SNS et l'humeur dépressive (le premier élément du CDSS) démontre que le patient est capable de distinguer une perte d'émotion et une humeur dépressive (9).

Concernant les interactions du traitement anxiolytique, les équivalences Diazepam ne montraient pas de différence entre T0 et T1. L'effet pharmacologique de ces benzodiazépines est généralement comparable entre les différents types de molécule. C'est la durée de la demi-vie de l'anxiolytique qui change principalement. Ainsi on peut raisonnablement conclure que sur ce point il n'y a pas de biais sur les résultats de SNS.

Concernant le traitement antipsychotique, il faut être plus nuancé. Dans l'absolu la comparaison des équivalences CPZ des traitements antipsychotiques entre T0 et T1 ne montrait pas de différence significative, ce qui laisserait penser à une absence de biais. Il faut toutefois remarquer que les patients bénéficiaient à T0 d'antipsychotique qualifiés « de l'urgence ». La Loxapine et la Cyamémazine ont un profil plus sédatif et appartiennent à la classe des antipsychotiques de première génération, encore parfois appelés neuroleptiques conventionnels.

Le nombre de patients sous Cyamémazine est resté stable -5- entre T0 et T1. Celui sous Loxapine a en revanche été diminué de moitié : 13 à T0 et 6 à T1. On pourrait craindre que des effets secondaires aient pu être prédominants à T0 (tels qu'un niveau de vigilance affaibli, une akathisie qui accentue la dysphorie aux « neuroleptiques », la présence d'une dyskinésie/akinésie, ou encore un syndrome déficitaire induit par les « neuroleptiques »). Il semble donc impossible de pouvoir tirer des conclusions sur la comparabilité relative des patients quant aux effets indésirables des antipsychotiques conventionnels (119).

Pour atténuer ces effets secondaires dont se plaignent les patients, on peut proposer un correcteur anticholinergique. Notre population est passée de 5 patients sous correcteur à T0 à 8 patients à T1. En fait les 5 patients n'ont eu aucune modification des molécules anticholinergiques.

Les 3 autres patients (n°9, 20 et 21) n'en avaient pas à T0. En analysant pour chacun de ces 3 patients les équivalences CPZ et les scores d'émoussement affectif entre T0 et T1, la corrélation est à l'opposé de ce qu'on pourrait attendre. En effet alors que les patients 9 et 21 avaient moitié moins d'équivalent CPZ entre T0 et T1 (*respectivement équivalent CPZ de 3600mg et 1000mg à T0 contre 1900mg et 500mg à T1*), leur sous score SNS d'émoussement affectif a inversement évolué (*de 2 à 4 pour le patient 9, et de 3 à 4 pour le patient 21*). Le patient 20 rapportait l'inverse (*SNS affects émoussés abaissé de 7 à 6 pour un équivalent CPZ majoré de 1050 à 1850mg*).

Cela nous a convaincu d'examiner le profil des antipsychotiques que prenaient ces 3 patients. Le sens de l'évolution de l'émoussement affectif qui pouvait être attendu n'était pas mieux expliqué.

De plus des biais, entre le délai nécessaire aux traitements pour être parfaitement actifs, et le moment où les entretiens ont eu lieu, existent.

Ainsi bien que sur le nombre de patients ayant un correcteur, il n'y a pas de différence significative entre T0 et T1, les exemples précédents ne permettent pas de conclure.

Pendant nos évaluations, nous n'avons pas tenté de faire la distinction entre symptômes primaires et secondaires. Néanmoins on peut raisonnablement dire que compte tenu de nos connaissances actuelles, cela aurait été difficilement possible ou significatif (46,64).

Après avoir observé l'évolution de plusieurs données entre T0 et T1, nous avons souhaité connaître l'influence des habitudes des patients sur leur présentation clinique à l'entrée T0 dans l'étude.

Il s'agissait d'abord de s'intéresser à la comorbidité addictive, à savoir la consommation de cannabis. Les 10 consommateurs avaient une symptomatologie significativement moins marquée que les 20 patients qui ne déclaraient aucune prise de cannabis sur les scores de SNS totale, de SNS Facteur émoussement affectif et de CDSS. Cela est surprenant au vu des effets délétères et du pronostic généralement mauvais des consommateurs (136). D'autres auteurs ont néanmoins vu que les consommateurs ne différaient pas des non-utilisateurs quant aux mesures des symptômes négatifs, des symptômes dépressifs, de la fonction sociale, et des réhospitalisations (240). Peut-être également que les doses de THC n'étaient pas trop importantes.

L'hypothèse de l'automédication pourrait expliquer ces résultats (138,139). De là à promouvoir le THC, certainement pas.

Nous avons également fait l'état des lieux de la symptomatologie à T0 selon que le patient ait été préalablement observant au traitement. 17 Patients prenaient leur traitement régulièrement (plus de un mois) avant l'hospitalisation. Les 13 autres n'étaient pas observant.

Étonnamment, les patients observants au traitement avaient un score de SNS facteur expression diminuée plus grave que les patients non stabilisés. Nous émettons l'hypothèse d'une rechute de la maladie ou d'une résistance au traitement. Bien qu'ils soient observants, s'ils sont hospitalisés, c'est pour une recrudescence délirante (87% du motif d'hospitalisation dans notre étude, identique à la littérature). De façon plus logique la symptomatologie délirante était significativement moins marquée quand le traitement était préalable à l'hospitalisation.

Les résultats de la PANSS négative à T0 chez les 2 groupes étaient quasiment identiques (24,6 traitement stabilisé – 24,2 non stabilisé)

Nous constatons une différence de significativité dans les données, selon que la SNS ou la PANSS négative soient utilisées. Cette différence peut s'expliquer par l'absence des items anhédonie et avolition dans la PANSS négative, contrairement à la SNS.

Notre second objectif était de savoir si la durée du séjour dépendait de l'état clinique initial du patient.

Aucune corrélation n'existait entre l'intensité des signes négatifs à l'entrée et la durée de l'hospitalisation, ce qui était également vrai pour les signes positifs. La clinique psychiatrique d'entrée n'était donc pas un facteur prédicteur de la durée potentielle d'hospitalisation. Ces résultats concordent avec d'autres données françaises (241,242).

D'autres facteurs semblent intervenir, plus organisationnels, comme parfois des interventions sociales, pour favoriser le retour du patient dans son environnement. Selon le niveau d'autonomie antérieur et l'étayage familial il peut y avoir des délais.

La population exclue de l'étude (c'est-à-dire les 11 patients perdus de vue lors de du recueil T1) a été comparée à notre population étudiée pour s'assurer de l'absence de biais. Les 2 groupes étaient en tous points comparables en termes de données démographiques.

Les scores à T0 aux différentes échelles étaient similaires dans les 2 groupes sauf pour 2 mesures. Sur l'échelle de CDSS, les inclus avaient un score plus important que les exclus (inclus: 4.43, exclus : 1,  $p=0.003$ ). De même les inclus avaient un score moyen de SNS de 19.1, significativement plus élevé que celui des perdus de vue à 13.5,  $p=0.021$ .

On peut se demander si les symptômes dépressifs plus présents chez les inclus « impacteraient » sur le score de SNS. On sait que l'on retrouve une corrélation sur le score total de SNS et la CDSS, mais il faut rappeler qu'en analyse en sous-groupe -déprimé/non déprimé- il n'y a pas de corrélation entre la SNS et la CDSS. De même pour l'item ressenti émotionnel de la SNS non corrélé ni à la CDSS totale, ni à son premier item évaluant spécifiquement l'humeur dépressive (228).

Il n'est pas envisageable de dire que les patients exclus minimisaient leurs symptômes négatifs lors de l'auto-questionnaire puisque l'une des forces de la SNS est qu'elle n'est pas corrélée à l'insight (9). Un bon insight permet d'attribuer des symptômes à la maladie et de reconnaître la nécessité d'un traitement.

Dans l'étude de Dollfus, les résultats contredisaient un certain nombre de publications et d'idées affirmant que le niveau de compréhension est davantage corrélé à une moindre gravité des symptômes négatifs ou encore, que les patients présentant des symptômes négatifs ne peuvent pas être correctement auto-évalués en raison de leur mauvaise compréhension (229).

Le patient est capable de comprendre et d'évaluer ses propres symptômes négatifs, quel que soit son niveau de compréhension. Les sujets atteints de schizophrénie peuvent être en mesure de signaler certains symptômes avec précision, même s'ils ne se croient pas malades, et qu'ils ont besoin d'un traitement. Liraud ajoute que les patients schizophrènes sont en mesure de déclarer leurs symptômes négatifs avec précision, à l'exception de l'alogie (243).

A nouveau la PANSS négative n'allait pas dans le sens de la SNS, puisque les inclus avaient un score inférieur aux exclus, 24.5 contre 26.1, sans différence significative  $p=0.45$ .

Il faut rappeler que la PANSS négative, incomplète, ne mesure ni l'avolition, ni l'anhédonie.

De manière générale la population exclue de l'étude était similaire à celle étudiée. Sur les 11 perdus de vue, plus de la moitié l'étaient car l'examineur n'avait pas été prévenu par le service, et non du fait du patient.

Des limites inhérentes au schéma de l'étude existent. En effet elle se déroulait en ouvert, donc des biais de mesure ont pu se former. La population était réduite à 30 individus ce qui altère sa puissance. Il n'y a pas eu de test neurocognitif permettant de s'assurer de la bonne compréhension des items par les patients même si ces derniers n'hésitaient pas à poser des questions si besoin.

La SNS s'est montrée facile et fiable en pratique hospitalière, avec des résultats concordants aux études chez les patients schizophrènes stabilisés. Elle a permis de montrer des variations dans l'évolution des domaines négatifs que l'hétéroévaluation ne détectait pas. Son accueil a été chaleureux pour les participants tout comme pour l'examineur. Cela nous encourage à étendre son utilisation tant hospitalière qu'ambulatoire, notamment dans le cadre des interventions psychosociales, pour favoriser l'adhésion thérapeutique du patient.

Une étude est d'ailleurs en cours au centre hospitalier du Rouvray, sur l'observance thérapeutique dans la schizophrénie mesurée par la SNS.

# CONCLUSION



## CONCLUSION

Les symptômes négatifs représentent un défi majeur dans la prise en charge de la schizophrénie puisqu'ils déterminent le pronostic fonctionnel de l'individu.

Les traitements actuels, bien qu'encourageants, n'en permettent que des améliorations modestes.

Les différents outils psychométriques sont capables de mieux les identifier, avec un avantage supplémentaire lorsque le patient y contribue activement en s'auto-évaluant.

L'échelle novatrice de Self Evaluation of Négative Symptom, nous a permis d'étudier leur évolution pendant une hospitalisation. L'étude a confirmé qu'il y avait bien une amélioration significative du retrait social, de l'avolition ainsi que de l'anhédonie comme retrouvé dans la littérature.

Il semblerait que les facteurs de symptomatologie négative secondaire puissent être limités afin de mieux se focaliser sur les signes primaires. Ces derniers restent une source d'handicap, d'autant plus concernant l'émoussement affectif et l'alogie qui ont tendance à s'ancrer dans le temps.

Bien que les interventions psychosociales soient efficaces, il n'en demeure pas moins que la recherche d'agents pharmacologiques spécifiques au traitement des signes négatifs reste indispensable.

Dans le futur il semble donc important de pouvoir circonscrire les signes négatifs secondaires pour se focaliser sur les symptômes négatifs primaires délétères pour les malades.



# BIBLIOGRAPHIE



## BIBLIOGRAPHIE

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLOS Med.* 2005 May 31;2(5):e141.
2. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry.* 2015 Aug 12;15:193.
3. Murray CJL, Lopez AD, Organization WH, Bank W, Health HS of P. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. 1996 [cited 2018 May 8]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>
4. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008 Nov 1;30(1):67–76.
5. Strauss GP, Sandt AR, Catalano LT, Allen DN. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2012 Nov;53(8):1137–44.
6. A Masson, V Dubois, B Gillain, E Stillemans, B Mahieu, A Dailliet, L Servais, I Meire. Les rechutes psychotiques dans la schizophrénie. *Supplement à Neurone* 2002; Vol 7 N°6.
7. A comparison of DSM-III and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1988 Nov 1;145(11):1446–9.
8. Mach C, Dollfus S. Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation. *L'Encéphale.* 2016 Apr 1;42(2):165–71.
9. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* 2016 May;42(3):571–8.
10. Reynolds J. Russell (John Russell) Sir 1828-1896, Royal College of Physicians of Edinburgh. *Epilepsy : its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases* [Internet]. London : J. Churchill; 1861. 436 p. Available from: <http://archive.org/details/b21726425>
11. SPENCER, Herbert. *The principles of psychology.* D. Appleton, 1895.
12. Jackson, J. H. (1881). Remarks on dissolution of the nervous system as exemplified by certain post-epileptic conditions. *Medical Press and Circular*, 35, 399-402.
13. Pearce JMS. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Aug;75(8):1148.
14. MOREL, Bénédicte-Augustin. *Traité des maladies mentales.* Victor Masson, 1860.
15. Pringuey D, Paquin N, Cherikh F, Giordana B, Belzeaux R, Cermolacce M, et al. [Negative symptoms of schizophrenia: historical aspects]. *L'Encephale.* 2015 Dec;41(6 Suppl 1):6S3-8.

16. KRAEPELIN E. (1899) Leçons cliniques sur la démence précoce et la psychose maniaco-dépressive.
17. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophr Bull.* 2011 May 1;37(3):471–9.
18. Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev.* 2011 Feb;31(1):161–8.
19. Ey H. Hughlings Jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry. *Am J Psychiatry.* 1962 Feb 1;118(8):673–82.
20. DELAY, Jean et DENIKER, Pierre. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *International record of medicine and general practice clinics*, 1955, vol. 168, no 5, p. 318.
21. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J.* 1980 Jan 12;280(6207):66–8.
22. Andreasen NC. Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1982 Jul 1;39(7):784–8.
23. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):49–58.
24. Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology.* 1995;28(1):7–17.
25. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
26. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondéficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* 1988 May;145(5):578–83.
27. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenny PD, Alphas LD, Carpenter WT. The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989 Nov 1;30(2):119–23.
28. Ribeyre JM, Dollfus S, Lesieur P, Ménard JF, Petit M. [Schedule for evaluation of the deficit syndrome in schizophrenia: Schedule for Deficit Syndrome (SDS) (Kirkpatrick et al.). Importance and pertinence of the SDS. Introduction of the French version]. *L'Encephale.* 1994 Aug;20(4):413–9.
29. Dollfus S. Le traitement des formes déficitaires de schizophrénie. *L'Encéphale.* 2007 Dec 1;33:11–5.
30. Malaspina D, Walsh-Messinger J, Gaebel W, Smith LM, Gorun A, Prudent V, et al. Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2014 May;24(5):710–24.

31. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):214–9.
32. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):250–8.
33. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1996 Mar;153(3):321–30.
34. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Feb;58(2):165–71.
35. Amador X, Kirkpatrick B, W Buchanan R, T Carpenter W, Marcinko L, Yale S. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 May 1;156:637–9.
36. Strauss GP, Harrow M, Grossman LS, Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2010 Jul;36(4):788–99.
37. Lei W, Deng W, Li M, He Z, Han Y, Huang C, et al. Gray Matter Volume Alterations in First-episode Drug-naïve Patients with Deficit and Nondeficit Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015 Nov 30;234(2):219–26.
38. Malaspina D, Coleman E, Goetz RR, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Amador X, et al. Odor Identification, Eye Tracking and Deficit Syndrome Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002 May 15;51(10):809–15.
39. Beyazyüz M, Küfeciler T, Bulut L, Ünsal C, Albayrak Y, Akyol ES, et al. Increased serum levels of apoptosis in deficit syndrome schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 May 23;12:1261–8.
40. Tang XW, Yu M, Duan WW, Zhang XR, Sha WW, Wang X, et al. Facial emotion recognition and alexithymia in Chinese male patients with deficit schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016 30;246:353–9.
41. Bucci P, Mucci A, Piegari G, Nobile M, Pini S, Rossi A, et al. Characterization of premorbid functioning during childhood in patients with deficit vs. non-deficit schizophrenia and in their healthy siblings. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):172–6.
42. Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. *Curr Opin Psychiatry.* 2017 May;30(3):201–8.
43. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Fleischhacker WW, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2013 Mar;23(3):196–204.
44. Behdinin T, Foussias G, Wheeler AL, Stefanik L, Felsky D, Remington G, et al. Neuroimaging predictors of functional outcomes in schizophrenia at baseline and 6-month follow-up. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1–3):69–75.

45. Chang WC, Lau CFC, Chan SSI, Hui CLM, Chan SKW, Lee EHM, et al. Premorbid, clinical and cognitive correlates of primary negative symptoms in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2016 30;242:144–9.
46. Kalisz A, Cechnicki A. The stability of negative syndrome, persistent negative syndrome and deficit syndrome in a twenty-year follow-up study of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2016 Apr 30;238:236–41.
47. Carpenter WT, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol Psychiatry.* 1999 Aug 1;46(3):352–60.
48. 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 May 1;24(5):645–92.
49. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1211–20.
50. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Heckers S, Malaspina D, et al. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):15–20.
51. Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct 1;150(1):11–4.
52. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The Negative Symptoms of Schizophrenia: Category or Continuum? *Psychopathology.* 2011;44(6):345–53.
53. Herbener ES, Harrow M. Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophr Bull.* 2001;27(3):527–37.
54. Blanchard JJ, Cohen AS. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):238–45.
55. Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J Psychiatry.* 1995 Oct;152(10):1450–7.
56. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry.* 1999 Mar;156(3):406–11.
57. 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 J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2014 May;24(5):693–709.
58. Mini DSM-5 [Texte imprimé] : critères diagnostiques / American psychiatric association ; coordination générale de la traduction française, Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi ; directeurs de l'équipe de la traduction française, Patrice Boyer, Marc-Antoine Crocq, Julien Daniel Guelfi... [et al.].

59. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, Fischer BA, Keller WR, Miski P, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res.* 2013 Jun;47(6):783–90.
60. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011 Mar;37(2):300–5.
61. 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 Feb;170(2):165–72.
62. Foussias G, Remington G. Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam’s Razor. *Schizophr Bull.* 2010 Mar 1;36(2):359–69.
63. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 2009 Aug 22;374(9690):635–45.
64. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018 Aug 1;5(8):664–77.
65. Allen HA, Liddle PF, Frith CD. Negative Features, Retrieval Processes and Verbal Fluency in Schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993 Dec;163(6):769–75.
66. Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, Kurachi M, et al. Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: An analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr Res.* 2005 Apr 1;74(1):91–100.
67. Cohen AS, McGovern JE, Dinzeo TJ, Covington MA. Speech deficits in serious mental illness: a cognitive resource issue? *Schizophr Res.* 2014 Dec;160(1–3):173–9.
68. Yazbek H, Raffard S, Del-Monte J et al “ L’apathie dans la schizophrénie: une revue clinique et critique de la question” *Encéphale* 2013; pii: S0013-7006(13)00150-4.
69. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):3–10.
70. Random House Webster’s Unabridged Dictionary. 2nd ed. Random House Inc ; 2006.
71. Berrios GE. The History of Mental Symptoms by German E. Berrios [Internet]. Cambridge Core. 1996 [cited 2018 Sep 12]. Available from: /core/books/the-history-of-mental-symptoms/0026638AA8C625E53691ECD088B292E4
72. Marin RS. Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3(3):243–54.
73. Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Oct;79(10):1088–92.
74. van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(1):7–19.
75. Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil.* 2005 Aug;20(4):377–88.

76. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* N Y N 1991. 2006 Jul;16(7):916–28.
77. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 09 oct. 2014. Haute Autorité de Santé.
78. Kiang M, Christensen BK, Remington G, Kapur S. Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome. *Schizophr Res*. 2003 Sep 1;63(1–2):79–88.
79. Selten JP, Wiersma D, van den Bosch RJ. Distress attributed to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(3):737–44.
80. Felice Reddy L, Green MF, Rizzo S, Sugar CA, Blanchard JJ, Gur RE, et al. Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: an evaluation of motivational profiles. *Schizophr Res*. 2014 Oct;159(1):164–70.
81. Barch DM, Treadway M, Schoen N. Effort, Anhedonia, and Function in Schizophrenia: Reduced Effort Allocation Predicts Amotivation and Functional Impairment. *J Abnorm Psychol*. 2014 May;123(2):387–97.
82. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK, Foussias G, Agid O, Remington G. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res*. 2013 Nov;47(11):1590–6.
83. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 15;74(2):130–6.
84. Prévost C, Pessiglione M, Météreau E, Cléry-Melin M-L, Dreher J-C. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Oct 20;30(42):14080–90.
85. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin*. 1975 Jul;39(4):295–307.
86. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in Schizophrenia: A Review of Assessment Strategies. *Schizophr Bull*. 2006 Apr;32(2):259–73.
87. Blanchard JJ, Horan WP, Brown SA. Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*. 2001 Aug;110(3):363–71.
88. Llerena K, Strauss GP, Cohen AS. Looking at the other side of the coin: a meta-analysis of self-reported emotional arousal in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1–3):65–70.
89. Robinson MD, Clore GL. Episodic and semantic knowledge in emotional self-report: evidence for two judgment processes. *J Pers Soc Psychol*. 2002 Jul;83(1):198–215.
90. Kollias CT, Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli S, Margariti M, Petridou E. Association of physical and social anhedonia with depression in the acute phase of schizophrenia. *Psychopathology*. 2008;41(6):365–70.

91. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1–3):253–60.
92. Mucci A, Dima D, Soricelli A, Volpe U, Bucci P, Frangou S, et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med.* 2015 Jun;45(8):1765–78.
93. Barch DM, Pagliaccio D, Luking K. Mechanisms Underlying Motivational Deficits in Psychopathology: Similarities and Differences in Depression and Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;27:411–49.
94. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014 Mar;40 Suppl 2:S107-116.
95. Yang Y, Yang Z-Y, Zou Y-M, Shi H-S, Wang Y, Xie D-J, et al. Low-pleasure beliefs in patients with schizophrenia and individuals with social anhedonia. *Schizophr Res.* 2018 May 24;
96. Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Sep;8(9):657–61.
97. Gallagher S, Varga S. Social cognition and psychopathology: a critical overview. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2015 Feb;14(1):5–14.
98. Lin C-H, Huang C-L, Chang Y-C, Chen P-W, Lin C-Y, Tsai GE, et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 May;146(1–3):231–7.
99. Archer J, Hay DC, Young AW. Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *Br J Clin Psychol.* 1994 Nov;33 ( Pt 4):517–28.
100. Corrigan PW, Green MF. Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry.* 1993 Apr;150(4):589–94.
101. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry.* 1997 Nov;154(11):1544–50.
102. Couture SM, Penn DL, Losh M, Adolphs R, Hurley R, Piven J. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol Med.* 2010 Apr;40(4):569–79.
103. 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 Feb;170(2):165–72.
104. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff DL, et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res.* 2007 Feb;90(1–3):316–24.
105. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Dec;124(1–3):13–21.

106. Henry JD, Green MJ, de Lucia A, Restuccia C, McDonald S, O'Donnell M. Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting. *Schizophr Res.* 2007 Sep;95(1–3):197–204.
107. Wolf K, Mass R, Kiefer F, Wiedemann K, Naber D. Characterization of the facial expression of emotions in schizophrenia patients: preliminary findings with a new electromyography method. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2006 May;51(6):335–41.
108. Healey KM, Pinkham AE, Richard JA, Kohler CG. Do we recognize facial expressions of emotions from persons with schizophrenia? *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1–3):144–50.
109. Trémeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):59–70.
110. Cohen AS, McGovern JE, Dinzeo TJ, Covington MA. Speech deficits in serious mental illness: a cognitive resource issue? *Schizophr Res.* 2014 Dec;160(1–3):173–9.
111. Kupper Z, Ramseyer F, Hoffmann H, Kalbermatten S, Tschacher W. Video-based quantification of body movement during social interaction indicates the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Aug;121(1–3):90–100.
112. Kring AM, Earnst KS. Stability of emotional responding in schizophrenia. *Behav Ther.* 1999;30(3):373–88.
113. Kring AM, Moran EK. Emotional Response Deficits in Schizophrenia: Insights From Affective Science. *Schizophr Bull.* 2008 Sep;34(5):819–34.
114. Gur RE, Kohler CG, Ragland JD, Siegel SJ, Lesko K, Bilker WB, et al. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):279–87.
115. Walther S, Stegmayer K, Sulzbacher J, Vanbellingen T, Müri R, Strik W, et al. Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015 Mar;41(2):338–45.
116. Boutros NN, Mucci A, Vignapiano A, Galderisi S. Electrophysiological aberrations associated with negative symptoms in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2014;21:129–56.
117. Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, et al. Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):393–401.
118. Brazo P, Delamillieure P, Morello R, Halbecq I, Marié R-M, Dollfus S. Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. *Psychiatry Res.* 2005 Jan 30;133(1):45–55.
119. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017 Aug 1;186:29–38.
120. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2014 Sep;29(7):449–55.

121. Jacobsen JC, Maytal G, Stern TA. Demoralization in Medical Practice. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):139–43.
122. Les antipsychotiques dans la schizophrénie N FRANCK, P THOMAS - *La Lettre du psychiatre*, 2014 - Edimark.
123. Marsden CD, Jenner P. The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psychol Med*. 1980 Feb;10(1):55–72.
124. Voruganti L, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Jan;171(2):121–32.
125. Farreny A, Savill M, Priebe S. Correspondence between negative symptoms and potential sources of secondary negative symptoms over time. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Jun 2;
126. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar 1;35(2):383–402.
127. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2012 Sep;140(1):38–47.
128. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993 Dec;(22):39–44.
129. Gozdzik-Zelazny A, Borecki L, Pokorski M. Depressive symptoms in schizophrenic patients. *Eur J Med Res*. 2011 Dec 2;16(12):549–52.
130. Grüber L, Falkai P, Hasan A. Depression bei Schizophrenie. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. 2015 Apr;83(04):238–48.
131. Thomas P, Amad A, Fovet T. [Schizophrenia and addictions: dangerous links]. *L'Encephale*. 2016 Jun;42 Suppl 3:S18–22.
132. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511–8.
133. Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *L'Encephale*. 2008 Jun;34(3):299–305.
134. Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs*. 2002;62(5):743–55.
135. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2009 Dec;195(6):488–91.
136. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. The Effect of Changes in Cannabis Exposure on Psychotic Symptoms in Patients With Comorbid Cannabis Use Disorder. *J Dual Diagn*. 2016 Jun;12(2):129–36.

137. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry*. 1991 Feb;148(2):224–30.
138. Kolliakou A, Joseph C, Ismail K, Atakan Z, Murray RM. Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use? *Int J Dev Neurosci*. 2011 May 1;29(3):335–46.
139. Awad AG, Voruganti LLNP. Revisiting the ‘self-medication’ hypothesis in light of the new data linking low striatal dopamine to comorbid addictive behavior. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Jun;5(3):172–8.
140. Samaha A-N. Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jul 3;52:9–16.
141. Duncan DF. The Acquisition, Maintenance and Treatment of Polydrug Dependence: A Public Health Model. *J Psychedelic Drugs*. 1975 Apr 1;7(2):209–13.
142. Flaum M, Andreasen N. The reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1995 Nov 1;36(6):421–7.
143. Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF. Differentiating Primary From Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia: A Study of Neuroleptic-Naive Patients Before and After Treatment. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep 1;157(9):1461–6.
144. Rapado-Castro M, Soutullo C, Fraguas D, Arango C, Payá B, Castro-Fornieles J, et al. Predominance of symptoms over time in early-onset psychosis: a principal component factor analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):327–37.
145. Krebs M-O. Les symptômes non spécifiques de la transition psychotique. *L’Encéphale*. 2011 Sep 1;37(4, Supplement 4):H10–4.
146. Hallak JE, Crippa JA, Vansan G, et al. Diagnostic profile of inpatients as a determinant of length of stay in a general hospital psychiatric unit. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1233–40.
147. Hopko DR, Lachar D, Bailey SE, et al. Assessing predictive factors for extended hospitalization at acute psychiatric admission. *Psychiatr Serv* 2001;52:1367–73.
148. Sajatovic M, Friedman SH, Sabharwal J, et al. Clinical characteristics and length of hospital stay among older adults with bipolar disorder, schizophrenia or schizoaffective disorder, depression, and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:3–8.
149. Kirkpatrick B, Kopelowicz A, Buchanan RW, Carpenter WT. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2000 Mar;22(3):303–10.
150. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2009 Jan 3;373(9657):31–41.
151. Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:9–12.

152. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD006633.
153. Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016 Jan;30(1):27–39.
154. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015 Jul;41(4):892–9.
155. Falkai P, Wobrock D, Tiedt T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005 Jan 1;6(3):132–91.
156. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Mar;7 Suppl 1:S15-20.
157. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD005581.
158. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174–9.
159. 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 Apr;68(4):604–10.
160. Barnes TRE, Paton C. Do antidepressants improve negative symptoms in schizophrenia? *BMJ*. 2011 Jun 10;342:d3371.
161. Yassini M, Shariat N, Nadi M, Amini F, Vafaei M. The effects of bupropion on negative symptoms in schizophrenia. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2014;13(4):1227–33.
162. Shoja Shafiqi S, Jafarabad MS, Azizi R. Amelioration of deficit syndrome of schizophrenia by norepinephrine reuptake inhibitor. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Oct;5(5):263–70.
163. Perry LA, Ramson D, Stricklin S. Mirtazapine adjunct for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 26;5:CD011943.
164. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(4):415–33.
165. Tossell JW, Greenstein DK, Davidson AL, Job SB, Gochman P, Lenane M, et al. Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD: an open-label case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(3):448–54.
166. Lindenmayer J-P, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res*. 2013 Jul;147(2–3):241–52.

167. Shoja Shafti S, Akbari S. Intractability of Deficit Syndrome of Schizophrenia Against Adjunctive Modafinil. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):45–9.
168. Lasser RA, Dirks B, Nasrallah H, Kirsch C, Gao J, Pucci ML, et al. Adjunctive Lisdexamfetamine Dimesylate Therapy in Adult Outpatients With Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia: Open-Label and Randomized-Withdrawal Phases. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct;38(11):2140–9.
169. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1–3):10–4.
170. Goff DC. Drug development in schizophrenia: are glutamatergic targets still worth aiming at? *Curr Opin Psychiatry*. 2015 May;28(3):207–15.
171. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011 Oct 1;25(10):859–85.
172. Tsai GE, Lin P-Y. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):522–37.
173. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, Cornblatt B, Corcoran CM, Chen H, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry*. 2015 May;2(5):403–12.
174. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2014 May;24(5):788–99.
175. Singer P, Dubroqua S, Yee BK. Inhibition of glycine transporter 1: The yellow brick road to new schizophrenia therapy? *Curr Pharm Des*. 2015;21(26):3771–87.
176. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, Modabbernia A, Ashrafi M, Salehi B, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):336–42.
177. Andrade C. Memantine as an Augmentation Treatment for Schizophrenia: Limitations of Meta-Analysis for Evidence-Based Evaluation of Research. *J Clin Psychiatry*. 2017 Dec;78(9):e1307–9.
178. Ribeiz SRI, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CMC. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010 Apr;24(4):303–17.
179. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD007967.
180. Choi K-H, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203(3):172–8.
181. Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG. The role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in antipsychotic activity. *Life Sci*. 1995;56(25):2209–22.

182. Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, van Dongen PA, van Haften AJ, Boom AJ, et al. Ritanserin, a selective 5-HT<sub>2</sub>/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1993 Oct;163:451–5.
183. Akhondzadeh S, Malek-Hosseini M, Ghoreishi A, Raznahan M, Rezaadeh S-A. Effect of ritanserin, a 5HT<sub>2A</sub>/2C antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Dec 12;32(8):1879–83.
184. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromolecular Med.* 2014 Mar;16(1):61–9.
185. Remington G, Seeman MV. Schizophrenia and the influence of male gender. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Dec;98(6):578–81.
186. Shirayama Y, Hashimoto K, Suzuki Y, Higuchi T. Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002 Nov 1;58(1):69–74.
187. Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Jun;68(6):432–40.
188. Kardashev A, Ratner Y, Ritsner MS. Add-On Pregnenolone with L-Theanine to Antipsychotic Therapy Relieves Negative and Anxiety Symptoms of Schizophrenia: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2018 Spring;12(1):31–41.
189. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, Cobo J, Núñez C, Creus M, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial. *Schizophr Bull.* 2016 Mar;42(2):309–17.
190. Oya K, Matsuda Y, Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Aug;266(5):439–50.
191. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 2015;9:372.
192. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Sep;29(5):483–91.
193. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):71–93.
194. Prikryl R, Kucerova HP. Can repetitive transcranial magnetic stimulation be considered effective treatment option for negative symptoms of schizophrenia? *J ECT.* 2013 Mar;29(1):67–74.

195. Shi C, Yu X, Cheung EFC, Shum DHK, Chan RCK. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2014 Mar 30;215(3):505–13.
196. Elis O, Caponigro JM, Kring AM. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):914–28.
197. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):48–70.
198. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett A-KJ, Smit F, et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2015 Feb;45(3):453–65.
199. Tatsumi E, Yotsumoto K, Nakamae T, Hashimoto T. Effects of occupational therapy on hospitalized chronic schizophrenia patients with severe negative symptoms. *Kobe J Med Sci.* 2012 May 24;57(4):E145-154.
200. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry.* 2014 May;171(5):523–38.
201. Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Res.* 2017;186:55–62.
202. Velligan DI, Roberts D, Mintz J, Maples N, Li X, Medellin E, et al. A randomized pilot study of MOtiVation and Enhancement training (MOVE) for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 Jul;165(0):175–80.
203. Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, et al. Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia: Effects of a 2-Year Randomized Trial on Cognition and Behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Sep 1;61(9):866–76.
204. Pavlicevic M, Trevarthen C, Duncan J. Improvisational music therapy and the rehabilitation of persons suffering from chronic schizophrenia. *J Music Ther.* 1994;31(2):86–104.
205. Dyck DG, Short RA, Hendryx MS, Norell D, Myers M, Patterson T, et al. Management of negative symptoms among patients with schizophrenia attending multiple-family groups. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2000 Apr;51(4):513–9.
206. Azorin J-M, Adida M, Belzeaux R, Pringuey D, Franchi J-AM, Simon N, et al. Symptômes négatifs de la schizophrénie : approches psychothérapeutiques. *L'Encéphale.* 2015 Dec 1;41(6, Supplement 1):6S57–60.
207. Johnson DP, Penn DL, Fredrickson BL, Kring AM, Meyer PS, Catalino LI, et al. A pilot study of loving-kindness meditation for the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Jul;129(2–3):137–40.
208. Favrod J, Giuliani F, Ernst F, Bonsack C. Anticipatory pleasure skills training: a new intervention to reduce anhedonia in schizophrenia. *Perspect Psychiatr Care.* 2010 Jul;46(3):171–81.

209. Johnstone P, Zolese G. Length of hospitalisation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000384.
210. Mancevski B, Keilp J, Kurzon M, Berman RM, Ortakov V, Harkavy-Friedman J, et al. Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia. *Psychopathology*. 2007;40(2):83–92.
211. Llerena K, Park SG, MacCarthy JM et al “ The Motivation and Pleasure Scale Self-Report (MAP-SR): Reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms” *Compr Psychiatry* 2013 jul; 54(5): 568-574.
212. Bembenek A, Schaeffet E, Wciorka J “ Assessment and self-assessment of patients” attitudes toward their psychotic disorders” *Psychiatr Pol* 1997 may-jun; 31(3): 47-48.”
213. Ascher-Svanum H, Rochford S, Cisco D, et al “ Patient education about schizophrenia: initial expectations and later satisfaction” *Issues Ment Health Nurs* 2001 apr-may; 22(3): 3325-333.
214. Dollfus S, Delouche C, Hervochoon C, Mach C, Bourgeois V, Rotharmel M, et al. Specificity and sensitivity of the Self-assessment of Negative Symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019 Sep 1;211:51–5.
215. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962 Jun 1;10(3):799–812.
216. Communiqué de presse : La variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011 - IRDES [Internet]. [cited 2018 Mar 11]. Available from: <http://www.irdes.fr/presse/communiques/131-la-variabilite-de-la-prise-en-charge-de-la-schizophrénie-dans-les-etablissements-de-sante-en-2011.html>
217. Horn M, Vaiva G, Dumais A. [Drug management of agitation in emergency departments: theoretical recommendations and studies of practices]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2015 Jan;44(1):20–6.
218. Baylé F-J, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lançon C, Caci H, et al. [Pharmacological management of anxiety in patients suffering from schizophrenia]. *L’Encephale*. 2011 May;37 Suppl 1:S83-89.
219. Stein M, Dietrich DE, Agelink MW, Becker W, Chrysanthou C, Driessen M, et al. Naturalistic pharmacotherapy of acute episodes of schizophrenic disorders in comparison to treatment guidelines. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Jul;45(5):189–95.
220. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013;55(2):207–8.
221. benzo.org.uk : Benzodiazepine Equivalence Table [Internet]. [cited 2018 Feb 28]. Available from: <https://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>
222. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jun;64(6):663–7.
223. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2018 Mar 10];161(2 SUPPL.). Available from:

<https://uncch.pure.elsevier.com/en/publications/practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-schizophrenia>

224. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molčan P, Eriksson L, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Jan 1;15(1):111–7.
225. Nayak RK, Doose DR, Nair NP. The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol*. 1987 Feb;27(2):144–50.
226. Rekhi G, Ng WY, Lee J. Clinical utility of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2017 Jul 13;
227. [guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) [Internet]. [cited 2018 Jun 18]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf)
228. Hervocho C, Bourgeois V, Rotharmel M, Duboc J-B, Le Goff B, Quesada P, et al. [Validation of the French version of the self-evaluation of negative symptoms (SNS)]. *L'Encephale*. 2017 Nov 28;
229. San L, Bernardo M, Gómez A, Martínez P, González B, Peña M. Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients. *Nord J Psychiatry*. 2013 Feb;67(1):22–9.
230. Kulhara P, Chandiramani K. Positive and negative subtypes of schizophrenia. A follow-up study from India. *Schizophr Res*. 1990 Apr;3(2):107–16.
231. Phillips MR, Zhao Z, Xiong X, Cheng X, Sun G, Wu N. Changes in the Positive and Negative Symptoms of Schizophrenic In-patients in China. *Br J Psychiatry*. 1991 Aug;159(2):226–31.
232. Mueser KT, Douglas MS, Bellack AS, Morrison RL. Assessment of enduring deficit and negative symptom subtypes in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(4):565–82.
233. Savill M, Banks C, Khanom H, Priebe S. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychol Med*. 2015 Jun;45(8):1613–27.
234. Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, et al. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2017;189:84–90.
235. Dollfus S, Petit M. Negative symptoms in schizophrenia: their evolution during an acute phase. *Schizophr Res*. 1995 Oct 1;17(2):187–94.
236. Strauss GP, Gold JM. A Psychometric Comparison of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms and the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Bull*. 2016 Nov 1;42(6):1384–94.
237. Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):427–39.
238. Addington J, Addington D. Positive and negative symptoms of schizophrenia: Their course and relationship over time. *Schizophr Res*. 1991 Jul 1;5(1):51–9.

239. Wang P, Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013 Jun;25(3):134–40.
240. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielsen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 May;48(5):418–32.
241. Capdevielle D, Boulenger J-P, Villebrun D, Ritchie K. Durées d'hospitalisation des patients souffrant de schizophrénie : implication des systèmes de soin et conséquences médicoéconomiques. *L'Encéphale*. 2009 Sep;35(4):394–9.
242. Capdevielle D, Ritchie K, Villebrun D, Boulenger J-P. Durées d'hospitalisation des patients souffrant de schizophrénie : facteurs cliniques de variations et leurs conséquences. *L'Encéphale*. 2009 Feb;35(1):90–6.



# ANNEXES



Annexe 1 : Tableau d'équivalence des Antipsychotiques en Chlorpromazine (220)

<b>Name of the drug</b>	<b>Dose equivalent to 100 mg of chlorpromazine</b>
<b>Typical anti-psychotics</b>	
Haloperidol	2 mg per day
Thioridazine	100 mg per day
Thiothixene	4 mg per day
Fluphenazine (oral)	2 mg per day
Trifluoperazine	2 mg per day
Perphenazine	8 mg per day
Molindone	10 mg per day
Loxapine	10 mg per day
Prochlorperazine	15 mg per day
<b>Atypical anti-psychotics</b>	
Risperidone (oral)	2 mg per day
Olanzapine	5 mg per day
Quetiapine	75 mg per day
Clozapine	50 mg per day
Ziprasidone	60 mg per day
Aripiprazole	7.5 mg per day
<b>Injectable anti-psychotics</b>	
Haloperidol (depot)	30 mg per 28 days
Flupenthixol	40 mg per 15 days
Zuclopenthixol	200 mg per 15 days
Risperidone (depot)	25 mg per 14 days
<b>Newer atypical anti-psychotics</b>	
Paliperidone	1.5 mg per day
Iloperidone	6 mg per day
Asenapine	5 mg per day
Lurasidone	20 mg per day

Annexe 2 : Tableau d'équivalence des Benzodiazépines en Diazépam (221)

<b>Benzodiazepines<sup>1</sup></b>	<b>Half-life (hrs)<sup>2</sup> [active metabolite]</b>	<b>Approximately Equivalent Oral dosages (mg)<sup>3</sup></b>	<b>Market Aim<sup>4</sup></b>
Alprazolam (Xanax, Xanor, Tafil)	6-12	0.5	a
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	5-6	a
Chlordiazepoxide (Librium)	5-30 [36-200]	25	a
Clobazam (Frisium) <sup>5</sup>	12-60	20	a,e
Clonazepam (Klonopin, Rivotril) <sup>5</sup>	18-50	0.5	a,e
Clorazepate (Tranxene)	[36-200]	15	a
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	10	a
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	10-24	1-2	h
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	1	h
Flurazepam (Dalmane)	[40-250]	15-30	h
Halazepam (Paxipam)	[30-100]	20	a

<b>Benzodiazepines<sup>1</sup></b>	<b>Half-life (hrs)<sup>2</sup> [active metabolite]</b>	<b>Approximately Equivalent Oral dosages (mg)<sup>3</sup></b>	<b>Market Aim<sup>4</sup></b>
Ketazolam (Anxon)	30-100 [36-200]	15-30	a
Loprazolam (Dormonoct)	6-12	1-2	h
Lorazepam (Ativan, Temesta, Tavor)	10-20	1	a
Lormetazepam (Noctamid)	10-12	1-2	h
Medazepam (Nobrium)	36-200	10	a
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	10	h
Nordazepam (Nordaz, Calmday)	36-200	10	a
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax, Seresta)	4-15	20	a
Prazepam (Centrax, Lysanxia)	[36-200]	10-20	a
Quazepam (Doral)	25-100	20	h
Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	20	h
Triazolam (Halcion)	2	0.5	h
<b>Non-benzodiazepines with similar effects<sup>1, 6</sup></b>			
Zaleplon (Sonata)	2	20	h
Zolpidem (Ambien, Stilnoct, Stilnox)	2	20	h
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	15	h
Eszopiclone (Lunesta)	6 (9 in elderly)	3	h

Annexe 3 : Dimensions de la gravité des symptômes de psychose notées par les cliniciens

**Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity**

Name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Sex: [ ] Male [ ] Female Date: \_\_\_\_\_

Instructions: Based on all the information you have on the individual and using your clinical judgment, please rate (with checkmark) the presence and severity of the following symptoms as experienced by the individual in the past seven (7) days.

Domain	0	1	2	3	4	Score
I. Hallucinations	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (little pressure to act upon voices, not very bothered by voices)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (some pressure to respond to voices, or is somewhat bothered by voices)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe pressure to respond to voices, or is very bothered by voices)	
II. Delusions	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (little pressure to act upon delusional beliefs, not very bothered by beliefs)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (some pressure to act upon beliefs, or is somewhat bothered by beliefs)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe pressure to act upon beliefs, or is very bothered by beliefs)	
III. Disorganized speech	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered disorganization)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (some difficulty following speech)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (speech often difficult to follow)	<input type="checkbox"/> Present and severe (speech almost impossible to follow)	
IV. Abnormal psychomotor behavior	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered abnormal psychomotor behavior)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (occasional abnormal or bizarre motor behavior or catatonia)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent abnormal or bizarre motor behavior or catatonia)	<input type="checkbox"/> Present and severe (abnormal or bizarre motor behavior or catatonia almost constant)	
V. Negative symptoms (restricted emotional expression or avolition)	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present, but mild decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present and moderate decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present and severe decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	
VI. Impaired cognition	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (cognitive function not clearly outside the range expected for age or SES; i.e., within 0.5 SD of mean)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (some reduction in cognitive function; below expected for age and SES, 0.5–1 SD from mean)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (clear reduction in cognitive function; below expected for age and SES, 1–2 SD from mean)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe reduction in cognitive function; below expected for age and SES, > 2 SD from mean)	
VII. Depression	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (occasionally feels sad, down, depressed, or hopeless; concerned about having failed someone or at something but not preoccupied)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (frequent periods of feeling very sad, down, moderately depressed, or hopeless; concerned about having failed someone or at something, with some preoccupation)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent periods of deep depression or hopelessness; preoccupation with guilt, having done wrong)	<input type="checkbox"/> Present and severe (deeply depressed or hopeless daily; delusional guilt or unreasonable self-reproach grossly out of proportion to circumstances)	
VIII. Mania	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (occasional elevated, expansive, or irritable mood or some restlessness)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (frequent periods of somewhat elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent periods of extensively elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	<input type="checkbox"/> Present and severe (daily and extensively elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	

Note. SD = standard deviation; SES = socioeconomic status.

#### Annexe 4 : grille de cotation de la SNS

<b>Self-report of Negative Symptoms</b>			
	Complètement d'accord	Un peu d'accord	Pas du tout d'accord
Je préfère être seul dans mon coin			
Je suis mieux quand je suis seul(e) car je me sens mal à l'aise avec une personne proche			
Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien			
Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s ( courriers, téléphone, ou SMS etc...)			
On me dit que je parais ni triste ni gai et que je ne me mets pas souvent en colère			
Il y a plein de choses gales ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné			
Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gale ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire			
Il est difficile pour une personne de connaître mes émotions			
Je n'ai pas autant à raconter que la plupart des gens			
Parler me demande dix fois plus d'efforts que la majorité des gens			
On me fait souvent remarquer que je parle peu			
Avec les amis et les proches, j'ai envie de dire des choses mais ça ne sort pas			
Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés			
C'est dur de rester très régulier dans les activités de tous les jours			
Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie			
Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie			
Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres			
J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au court des activités que je choisis			
Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir			
Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt			©

## Annexe 5 : Echelle de dépression de calgary, CDSS

**Le cadre temporel concerne la dernière semaine**

### 1. DEPRESSION

**Comment pourriez-vous décrire votre humeur durant la dernière semaine: avez-vous pu demeurer raisonnablement gai ou est-ce que vous avez été très déprimé ou plutôt triste ces derniers temps? Durant la dernière semaine, combien de fois vous êtes-vous senti ainsi, tous les jours? Toute la journée ?**

0. Absent	
1. Léger	exprime une certaine tristesse ou un certain découragement lorsque questionné
2. Modéré	une humeur dépressive distincte est présente, persistant pendant au moins 50% du temps au cours des 2 dernières semaines; présente tous les jours.
3. Sévère	une humeur dépressive marquée persistant tous les jours, plus de la moitié du temps affectant le fonctionnement normal, psychomoteur et social.

### 2. DESESPOIR

**Comment entrevoyez-vous le futur pour vous-même? Est-ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous? Ou est-ce que la vie vous apparaît plutôt sans espoir? Est-ce que vous avez tout laissé tomber ou est-ce qu'il vous apparaît y avoir encore des raisons d'essayer ?**

0. Absent	
1. Léger	à certains moments, il s'est senti sans espoir au cours de la dernière semaine mais il y a encore un certain degré d'espoir pour l'avenir.
2. Modéré	une perception persistante mais modérée de désespoir au cours de la dernière semaine. On peut cependant le persuader d'acquiescer à la possibilité que les choses peuvent s'améliorer.
3. Sévère	un sentiment persistant et éprouvant de désespoir.

### 3. AUTO-DEPRECIATION

**Quelle est votre opinion de vous-même en comparaison avec d'autres personnes? Est-ce que vous vous sentiez meilleur ou moins bon, ou à peu près comparable aux autres personnes en général? Vous sentez-vous inférieur ou même sans aucune valeur ?**

0. Absent	
1. Léger	une légère infériorité; n'atteint pas le degré de se sentir sans valeur.
2. Modéré	le sujet se sent sans valeur mais moins de 50% du temps.
3. Sévère	le sujet se sent sans valeur plus de 50% du temps il peut être mis au défi de reconnaître un autre point de vue.

### 4. IDEES DE REFERENCE ASSOCIEE A LA CULPABILITE

**Avez-vous l'impression que l'on vous blâme pour certaines choses ou même qu'on vous accuse sans raison? A propos de quoi? (ne pas inclure ici des blâmes ou des accusations justifiées. Exclure les délires de culpabilité.)**

0. Absent	
1. Léger	le sujet se sent blâmé mais non accusé, moins de 50% du temps.
2. Modéré	un sentiment persistant d'être blâmé et/ou un sentiment occasionnel d'être accusé.
3. Sévère	un sentiment persistant d'être accusé. Lorsqu'on le contredit, il reconnaît que cela n'est pas vrai.

## 5. CULPABILITE PATHOLOGIQUE

Avez-vous tendance à vous blâmer vous-même pour des petites choses que vous pourriez avoir faites dans le passé? Pensez-vous que vous méritez d'être aussi préoccupé à propos de cela ?

0. Absent	
1. Léger	le sujet se sent coupable de certaines peccadilles mais moins de 50% du temps.
2. Modéré	le sujet se sent coupable habituellement (plus de 50% du temps) à propos d'actes dont il exagère la signification.
3. Sévère	le sujet sent habituellement qu'il est à blâmer pour tout ce qui va mal même lorsque ce n'est pas de sa faute.

## 6. DEPRESSION MATINALE

Lorsque vous vous êtes senti déprimé au cours de la dernière semaine, avez-vous remarqué que la dépression était pire à certains moments de la journée ?

0. Absent	pas de dépression.
1. Léger	dépression présente mais sans variation diurne.
2. Modéré	le sujet mentionne spontanément que la dépression est pire le matin.
3. Sévère	la dépression est de façon marquée pire le matin avec un fonctionnement perturbé qui s'améliore en après-midi.

## 7. EVEIL PRECOCE

Vous réveillez-vous plus tôt le matin qu'à l'accoutumée? Combien de fois dans la semaine cela vous arrive-t-il ?

0. Absent	pas de réveil précoce
1. Léger	à l'occasion s'éveille (jusqu'à 2 fois par semaine) une heure ou plus avant le moment normal de s'éveiller ou l'heure fixée à son réveil-matin.
2. Modéré	s'éveille fréquemment de façon hâtive (jusqu'à 5 fois par semaine) une heure ou plus avant son heure habituelle d'éveil ou l'heure par son réveil-matin.
3. Sévère	s'éveille tous les jours une heure ou plus avant l'heure normale d'éveil.

## 8. SUICIDE

Avez-vous déjà eu l'impression que la vie ne valait pas la peine d'être vécue? Avez-vous déjà pensé mettre fin à tout cela? Qu'est-ce que vous pensez que vous auriez pu faire? Avez-vous, effectivement, essayé ?

0. Absent	
1. Léger	des idées qu'il serait mieux mort ou des idées occasionnelles de suicide.
2. Modéré	il a envisagé délibérément le suicide avec un plan mais sans faire de tentative.
3. Sévère	une tentative de suicide apparemment conçue pour se terminer par la mort (c'est-à-dire une découverte accidentelle ou un moyen qui s'est avéré inefficace).

## 9. DEPRESSION OBSERVEE

Basée sur les observations de l'interviewer durant l'entretien complet.

La question "est-ce que vous ressentez une envie de pleurer"? Utilisée à des moments appropriés durant l'entretien peut stimuler la production d'informations utiles à cette observation.

0. Absent	
1. Léger	le sujet apparaît triste et sur le point de pleurer même durant des portions de l'entretien touchant des sujets affectivement neutres.
2. Modéré	le sujet apparaît triste, près des larmes durant tout l'entretien avec une voix monotone et mélancolique, extériorise des larmes ou est près des larmes à certains moments.
3. Sévère	le patient s'étrangle lorsqu'il touche à des sujets amenant de la détresse, soupire profondément, fréquemment et pleure ouvertement, ou est de façon persistante dans un état de souffrance figée.

**SCORE TOTAL :.....**

## Annexe 6 : BPRS (échelle rapide d'évaluation psychiatrique)

Pour chaque symptôme, indiquer le degré qui correspond le mieux à l'état actuel du malade en plaçant une croix dans la case correspondante

	Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr. important
	1	2	3	4	5	6	7
<b>1 Préoccupations somatiques.</b> Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique. Estimer combien sa santé physique préoccupe le patient, quelque soit le bien-fondé des plaintes.	<input type="checkbox"/>						
<b>2 Anxiété.</b> Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir. Ne considérer que ce que le malade rapporte lui-même de ses expériences subjectives. Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques.	<input type="checkbox"/>						
<b>3 Retrait affectif.</b> Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien. A quel degré le patient donne t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien ?	<input type="checkbox"/>						
<b>4 Désorganisation conceptuelle.</b> Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques. Estimer les troubles au niveau de la production verbale. Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental.	<input type="checkbox"/>						
<b>5 Sentiments de culpabilité.</b> Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée. Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celle que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié. Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive, anxieuse ou de défenses névrotiques.	<input type="checkbox"/>						
<b>6 Tension.</b> Manifestations physiques et motrices de la tension, "nervosité" et fébrilité. Faire l'estimation seulement d'après les signes somatiques et le comportement moteur. Ne pas se baser sur les sentiments de tension que le malade dit ressentir.	<input type="checkbox"/>						
<b>7 Maniérisme et attitude.</b> Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens normaux. Estimer seulement la bizarrerie des mouvements. Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice.	<input type="checkbox"/>						
<b>8 Mégalomanie.</b> Surestimation de soi-même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant. Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres. Ne pas le déduire de son comportement au cours de l'entretien.	<input type="checkbox"/>						
<b>9 Tendances dépressives</b> Découragement, tristesse. Estimer seulement l'importance du découragement. Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypocondriaques.	<input type="checkbox"/>						

	Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr. important
	1	2	3	4	5	6	7
<b>10 Hostilité.</b> Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen. Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments et de son comportement envers les autres. Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques. (L'attitude envers l'interlocuteur sera notée sous la rubrique "non coopération").	<input type="checkbox"/>						
<b>11 Méfiance.</b> Croyance (délirante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions, ou mauvaises, ou de rejet envers le malade. Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.	<input type="checkbox"/>						
<b>12 Comportement hallucinatoire.</b> Perceptions sans objet. Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade, et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.	<input type="checkbox"/>						
<b>13 Ralentissement moteur.</b> Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction du tonus, dans la rareté du geste. Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade. Ne pas tenir compte de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie.	<input type="checkbox"/>						
<b>14 Non-coopération.</b> Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de man-que d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur. Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien. Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.	<input type="checkbox"/>						
<b>15 Pensées inhabituelles.</b> Idées insolites, singulières, étranges ou bizarres. Estimer l'étrangeté. Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.	<input type="checkbox"/>						
<b>16 Eroussement affectif.</b> Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.	<input type="checkbox"/>						
<b>17 Excitation.</b> Élévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives. Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.	<input type="checkbox"/>						
<b>18 Désorientation.</b> Confusion entre personnes, lieux et successions d'évènements. Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de compréhension d'une situation banale.	<input type="checkbox"/>						
<b>SCORE TOTAL :</b>							...

**POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE**

**PANSS**

**KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.**

Traduction française : J.P. Lépine



NOM:

PRENOM:

SEXE:  AGE:  DATE:

EXAMINATEUR:

**CONSIGNES**

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

Absence  
Minime  
Légère  
Moyenne  
Mod. Sévère  
Sévère  
Extrême

**Echelle positive**

P 1	Idées délirantes.	1 2 3 4 5 6 7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1 2 3 4 5 6 7
P 3	Activité hallucinatoire.	1 2 3 4 5 6 7
P 4	Excitation.	1 2 3 4 5 6 7
P 5	Idées de grandeur.	1 2 3 4 5 6 7
P 6	Méfiance/Persécution.	1 2 3 4 5 6 7
P 7	Hostilité.	1 2 3 4 5 6 7

**Echelle négative**

N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1 2 3 4 5 6 7
N 2	Retrait affectif.	1 2 3 4 5 6 7
N 3	Mauvais contact.	1 2 3 4 5 6 7
N 4	Repli social passif/apathique.	1 2 3 4 5 6 7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1 2 3 4 5 6 7

N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
N 7	Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

---

### **Echelle psychopathologique générale**

G 1	Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
G 2	Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
G 3	Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
G 4	Tension	1 2 3 4 5 6 7
G 5	Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
G 6	Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
G 7	Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
G 8	Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
G 9	Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
G 10	Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
G 11	Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
G 12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
G 13	Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
G 14	Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
G 15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
G 16	Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7



# RESUME



**Résumé :**

Malgré une pharmacopée efficace sur la symptomatologie positive dans la schizophrénie, nos prises en charge actuelles ne sont pas encore en mesure d'endiguer les symptômes négatifs et son impact fonctionnel très péjoratif.

Afin de mieux faire intervenir le patient dans sa pathologie, des échelles d'auto-évaluations existent et une seule actuellement a montré son efficacité pour en dépister les 5 sous domaines que sont le retrait social, l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition et l'anhédonie : la Self Evaluation of Negative Symptoms (SNS). Il semblait intéressant de l'utiliser afin d'étudier l'évolution de la symptomatologie négative chez les patients schizophrènes au cours d'un séjour hospitalier.

Notre étude épidémiologique descriptive monocentrique nous a permis de confirmer les données de la littérature à savoir l'amélioration significative pour 3 sous domaines : le retrait social, l'avolition et l'anhédonie. Elle a mis également en exergue les problématiques liées à l'identification des signes négatifs secondaires.

Bien qu'avec des limites, notre étude a permis de montrer l'utilité de la SNS au cours de l'hospitalisation pour améliorer la compréhension et l'évolution clinique de nos patients.

---

**Mots clés :**

Schizophrénie – Hospitalisation – Symptomatologie négative – Self Evaluation of Negative Symptoms – symptômes négatifs primaires et secondaires

---

**Jury :**

**Président du Jury :** Professeur Olivier GUILLIN

**1er assesseur :** Professeur Gisèle Apter

**2ème assesseur :** Professeur Vincent Laudénbach

**Directeur de Thèse :** Docteur Cécile Hervochon

---

**Date de soutenance :**

Le Mardi 22 octobre 2019