



**HAL**  
open science

# Stratégies thérapeutiques émanant du modèle neuro inflammatoire de la schizophrénie

Marie-Caroline Levassor

► **To cite this version:**

Marie-Caroline Levassor. Stratégies thérapeutiques émanant du modèle neuro inflammatoire de la schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02983133

**HAL Id: dumas-02983133**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02983133v1>**

Submitted on 29 Oct 2020

**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.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n°3096

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2020 par

**Marie-Caroline LEVASSOR**

Né le 28 avril 1992 à Levallois-Perret

**Stratégies thérapeutiques émanant du  
modèle neuro-inflammatoire de la  
schizophrénie**

Directeur de thèse :

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Membres du jury :

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président**  
**Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge**  
**Madame le Professeur Cédric GALERA, Juge**  
**Monsieur le Docteur David MISDRAHI, Rapporteur**

# **Remerciements**

## **A ma famille.**

*A mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée en maniant avec perfection la discrétion bienveillante et sans qui je ne serais sûrement pas arrivée jusque-là aujourd'hui. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre générosité, votre amour, merci pour tout.*

*A mes grands-parents maternels et paternels. A ma marraine Carole et mon oncle Jacques. A mes cousins Juliette et Léopold. A mon frère Adrien.*

## **A Alexandre.**

*Merci pour ton soutien et ton humour toujours réconfortant. Merci pour ton ouverture d'esprit et ton génie que je continue à découvrir au fil du temps !*

## **A mes amis.**

*A Clémentine, notre amitié et notre complicité. Merci pour ton soutien et ta fidélité.*

*A toutes mes amitiés de Paris VII avec qui j'ai tant partagé pendant l'externat :*

*A Marie sans qui la D4 aurait été bien plus compliquée qu'elle ne l'a été ; à très vite à Marseille, Bordeaux ou Paris ! A Olivia, Séverine, Elsa, Mathilde B., Margaux B., Michael, Stan, Théo. A Pierre et Mathilde S. découverts lors de ce voyage au Vietnam. A Margaux L. une amitié qui s'est prolongée bien au-delà de la faculté. Et à tous les autres bien sûr !*

*A mes amis du collège et du lycée. Notamment Irène, Solenn et Anne-Sophie que je n'ai pas perdues de vue malgré les absences et la distance.*

*A tous les internes que j'ai eu la chance de rencontrer à Bordeaux et à Pau, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pour certains et/ou de partager de bons moments et de faire la fête pour d'autres. A très vite pour poursuivre cette belle aventure !*

*A l'équipe toulousaine que j'ai eu la chance de découvrir et sans qui la vie de quartier serait bien moins colorée.*

***A toutes les équipes qui m'ont accueillie.***

*A mes maîtres de stage, les professeurs Verdoux, Tournier, Bouvard et les docteurs Le Besq, Weiss, Bergey, Guillot, Rossini, Nicolle, Reneric, Caumont et actuellement le docteur Glon. Merci infiniment pour vos enseignements pratiques et théoriques.*

*A tous les praticiens que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois dernières années ; grâce à qui j'ai appris et mûri tout au long de mon cursus, et qui font le médecin que je suis aujourd'hui.*

*A toutes les équipes soignantes de Carreire 2, d'ESA 1, de Carreire 3, du SECOP, d'UPSILON, du CRP et de Falret. Merci à vous tous pour votre travail et vos conseils bienveillants.*

*Aux paramédicaux, aux psychologues et aux secrétaires médicales qui m'ont accueillie. Merci pour votre travail et nos échanges tant professionnels que personnels.*

*A mes maîtres de stage de l'AP-HP et au Docteur Archambault qui m'a fait découvrir la psychiatrie.*

***Aux patients.***

## **AU RAPPORTEUR**

**Monsieur le Docteur David MISDRAHI**

Docteur en psychiatrie - Praticien Hospitalier,  
Responsable du Centre Expert Schizophrénie,  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

*Vous avez accepté d'être le rapporteur de cette thèse et j'en suis très reconnaissante. C'est un honneur d'avoir votre regard critique et vos commentaires sur ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.*

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **Madame le Professeur Maire TOURNIER**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Docteur en Epidémiologie,  
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai eu la chance de travailler au sein de votre unité ce qui m'a permis d'accéder à votre volonté d'enseignement ainsi que de bénéficier de votre richesse de connaissance scientifiques. Je vous remercie de m'avoir fait confiance.*

*Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère et respectueuse reconnaissance ainsi que de mon profond respect.*

### **Monsieur le Professeur Cédric GALERA**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Docteur en Epidémiologie,  
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de votre bienveillance en tant que tuteur au début de mon parcours d'interne ainsi que de pouvoir apprécier vos qualités d'enseignant lors de mon stage en pédopsychiatrie.*

*Je vous prie d'accepter l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

## **A MA DIRECTRICE DE THESE**

### **Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Docteur en Épidémiologie,  
Chef du pôle universitaire de psychiatrie adulte UNIVA,  
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

*Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'encadrer de travail de thèse, de m'avoir aidée, accompagnée et de vous être intéressée dès le début à la thématique que je voulais explorer. J'ai eu l'honneur d'avoir eu accès à votre enseignement, votre écoute, votre disponibilité infaillible et votre confiance qui ont été précieux et ont rendu possible ce travail. Je vous remercie également pour votre implication dans la formation des internes, grâce à vous j'ai appris à aiguïser ma curiosité clinique et ce fut une chance pour moi d'avoir pu travailler au sein de votre pôle, à deux reprises.*

*Veillez croire en l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.*

## **AU PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,

Docteur en Neurosciences,

Chef du pôle universitaire de pédopsychiatrie PUPEA,

Centre hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. J'ai eu le privilège d'être interne au sein de votre pôle, de bénéficier de votre enseignement et je vous remercie d'avoir été présent et toujours attentif auprès de vos internes durant ce contexte de santé publique particulier. Je vous remercie également d'avoir été bienveillant lors de mes oraux de fin de 1ère et 2ème années.*

*Veillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.*

## **Table des matières**

<b>1. Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Méthodologie .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Définitions et généralités.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Réaction inflammatoire .....</b>	<b>14</b>
3.1.1. Qu'est-ce que l'inflammation ?.....	14
3.1.2. Rôle primordial des cytokines.....	16
3.1.3. Inflammation chronique de bas grade.....	16
<b>3.2. Modèles étiopathologiques de la schizophrénie .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3. Inflammation et schizophrénie .....</b>	<b>18</b>
3.3.1. Bref historique des recherches .....	18
3.3.2. Modèle neuro-immuno-inflammatoire de la schizophrénie.....	19
3.3.3. Mécanismes biologiques délétères et potentielles cibles thérapeutiques .....	22
<b>4. Liens entre inflammation et stratégies thérapeutiques déjà mises sur le marché.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1. Immunomodulation des antipsychotiques .....</b>	<b>23</b>
4.1.1. Antipsychotiques de seconde génération.....	23
4.1.2. Aripiprazole et rispéridone .....	24
4.1.3. Spécificités de la Clozapine .....	25
<b>4.2. Perspectives thérapeutiques et optimisation des stratégies actuelles .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Nouvelles pistes thérapeutiques .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1. Traitements .....</b>	<b>28</b>
5.1.1. Minocycline.....	28
5.1.2. N-acétylcystéine.....	30
5.1.3. Célécoxib.....	33
5.1.4. Acide acétylsalicylique .....	37
5.1.5. Davunetide.....	39

5.1.6.	Méthotrexate.....	41
5.1.7.	Acides gras Oméga-3 : acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) .....	42
5.1.8.	Prégnénolone.....	45
5.1.9.	Œstrogènes.....	48
<b>5.2.</b>	<b>Indications thérapeutiques .....</b>	<b>49</b>
5.2.1.	Généralités.....	49
5.2.2.	Traitement adjuvant .....	50
5.2.3.	Traitement préventif.....	51
5.2.4.	Traitement individualisé .....	52
<b>6.</b>	<b><i>Limites des études .....</i></b>	<b>53</b>
6.1.	Limites des méta-analyses .....	53
6.2.	Hétérogénéités des protocoles et des méthodes thérapeutiques .....	54
6.3.	Description des biais potentiels .....	55
6.4.	Peu de données sur le profil de tolérance .....	56
6.5.	Durées d'exposition relativement courtes .....	57
<b>7.</b>	<b><i>Discussion.....</i></b>	<b>58</b>
7.1.	Synthèse générale .....	58
7.2.	Limites de la recherche bibliographique.....	59
7.3.	Élargir les cibles thérapeutiques potentielles au système immunitaire .....	60
7.4.	Questionnements et perspectives.....	60
7.5.	Conclusion.....	61
<b>8.</b>	<b><i>Références bibliographiques.....</i></b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b><i>Annexes.....</i></b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b><i>Serment d'Hippocrate.....</i></b>	<b>73</b>

## ***Liste des abréviations***

AAM : Autorisations de mise sur le marché  
AGPI : Acide gras polyinsaturés  
AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
BHE : Barrière hémato-encéphalique  
BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale  
CGI : Clinical Global Impression  
COX : Cyclo-oxygénase  
CRP : Protéine C-réactive  
DHA : Acide docosahexaénoïque  
GAF : Global Assessment of Functioning  
GSH : Glutathion cérébral  
EPA : Acide eicosapentaénoïque  
IFN- $\gamma$  : Interféron- $\gamma$   
IL : Interleukine  
IL-6R : Récepteur d'IL-6  
IL-1RA : Antagoniste du récepteur de l'IL-1  
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton  
MCCB : MATRICS Consensus Cognitive Battery  
NAC : N-acétylcystéine  
NAP : Peptide synthétique NAPVSIPQ  
PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale  
QLS : Quality of Life Scale  
QOL : Henrich' Quality Of Life  
RANS : Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status  
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms  
SCoRS : Schizophrenia Cognition Rating Scale  
SFS : Social Functioning Scale  
SIL-2R : Récepteur soluble de l'IL-2  
SNC : Système nerveux central  
TNF $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale alpha  
TGF $\beta$  : Facteur de croissance transformant- $\beta$   
UPSA : USCD performance-based skills assessment  
WCST : Wisconsin Card Sorting Test

# **1. Introduction**

Le terme schizophrénie qui vient du grec schizo « séparé » et phên « esprit », est un trouble psychique grave avec une prévalence sur la population mondiale d'environ 1 %. Il s'agit d'une maladie dite « ubiquitaire » c'est-à-dire présente dans le monde entier et dans toutes les cultures.

Bien que l'introduction des neuroleptiques, avec la découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952, ait considérablement amélioré les symptômes cliniques de la schizophrénie, la maladie est encore à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité considérables (1). L'OMS la classe dans le groupe des dix maladies entraînant le plus d'invalidité (2). L'évolution clinique de la pathologie est chronique avec un retentissement socio professionnel majeur au long court, en dépit des progrès des programmes de réinsertion sociale, de remédiation cognitive, des approches psychoéducatives et des autres concepts de réadaptation (3).

La pathogenèse de la schizophrénie est encore loin d'être élucidée, et a suscité de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. L'origine de ce trouble est complexe, multifactorielle, associant des facteurs génétiques de vulnérabilité qui interagissent avec des facteurs de stress environnementaux divers (2,4,5).

Les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération sont efficaces dans le traitement des symptômes positifs mais leur efficacité thérapeutique sur les symptômes négatifs et sur les déficits cognitifs est insatisfaisante (6). De plus, environ 30 % des patients sont résistants aux antipsychotiques, et parmi eux, tous ne sont pas améliorés par la clozapine, qui s'est avérée être l'antipsychotique le plus efficace chez les patients résistants aux traitements de première ligne (7).

La 2<sup>nde</sup> génération d'antipsychotiques a permis de disposer de médicaments ayant un meilleur profil de tolérance mais le mécanisme pharmacologique est identique, sans nouvelle cible d'action. Il est donc urgent de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. De nombreux travaux de recherche suggèrent que des perturbations immunitaires à l'origine d'un processus neuro-inflammatoire chronique pourraient être impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie (8). Des molécules ciblant les cellules microgliales et la réponse inflammatoire présentent une cible attrayante, avec un potentiel de modification de l'évolution de la maladie (6).

L'objectif de cette thèse sera donc de présenter les nouvelles stratégies thérapeutiques médicamenteuses émanant du modèle neuro-inflammatoire de la schizophrénie. Dans une première partie seront présentées les notions nécessaires à la compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques liés aux mécanismes inflammatoires du corps humain. Nous évoquerons également les liens entre neuro inflammation chronique et schizophrénie, amenant à des cibles thérapeutiques potentielles. Dans une deuxième partie, nous aborderons les nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur les antipsychotiques déjà mis sur le marché, ayant un possible effet immunomodulateur. Puis nous passerons en revue les nouvelles pistes médicamenteuses ciblant la régulation des voies moléculaires impliquées dans les mécanismes inflammatoires. Une dernière partie permettra d'évaluer les limites des différentes études.

## **2. Méthodologie**

Il s'agit d'une revue de la littérature scientifique de type narratif. L'objectif a été de rassembler, d'analyser et de synthétiser des données émanant d'une sélection non exhaustive d'articles, afin de proposer une vue globale des avancées et connaissances actuelles sur les nouvelles stratégies thérapeutiques.

La réalisation de cette revue de la littérature a été faite à partir d'une recherche centrée sur une unique base de données bibliographiques automatisées : Pubmed. La stratégie de recherche choisie comprenait les mots clés suivants : « inflammation », « schizophrenia », « therapy », « treatment », « inflammatory », avec l'utilisation des opérateurs booléens « AND » et « OR ». Seuls les articles écrits en anglais ont été sélectionnés. Les articles identifiés ont été publiés sur une période allant de 2003 pour le plus ancien à 2020 pour le plus récent.

Les articles ont été exclus premièrement après lecture du titre et du résumé et deuxièmement après lecture complète de l'article si le contenu était en dehors de la thématique psychiatrique ou clairement en dehors de la problématique établie ou encore, lors de doublons. Pour les articles étudiant le même traitement et intégrés dans plusieurs méta-analyses (au moins deux), seules les méta-analyses ont été passées en revue.

## 3. Définitions et généralités

### 3.1. Réaction inflammatoire

#### 3.1.1. Qu'est-ce que l'inflammation ?

L'inflammation, ou réaction inflammatoire, est un mécanisme complexe de défense biologique faisant partie du système immunitaire inné contre les infections et autres agressions physiologiques. Il s'agit d'une réponse stéréotypée et non spécifique, contrairement à l'immunité adaptative spécifique à chaque pathogène (9,10).

Cette réponse repose sur les barrières physiques naturelles et sur la mise en place d'une réaction inflammatoire précoce, face à toute agression quelle qu'en soit la cause ; exogène (infectieuse, traumatique etc.) ou endogène (allergique, ischémique etc.). Elle met en jeu le recrutement de cellules phagocytaires qui vont assurer la phagocytose des agents pathogènes et des cellules infectées ainsi qu'une libération de nombreux médiateurs notamment (11) :

- De protéines du complément dont C4a, C5a et C3a qui induisent l'inflammation.
- D'amines vasoactives : histamine, sérotonine, bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.
- De médiateurs lipidiques : la phospholipase A2, la cyclo-oxygénase 1, la cyclo-oxygénase 2 et la lipo-oxygénase.
- De chimiokines.
- De cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.
- De radicaux libres et de monoxyde d'azote.

On peut également décrire la réaction inflammatoire en la divisant en trois phases distinctes mises en jeu, à savoir (11) :

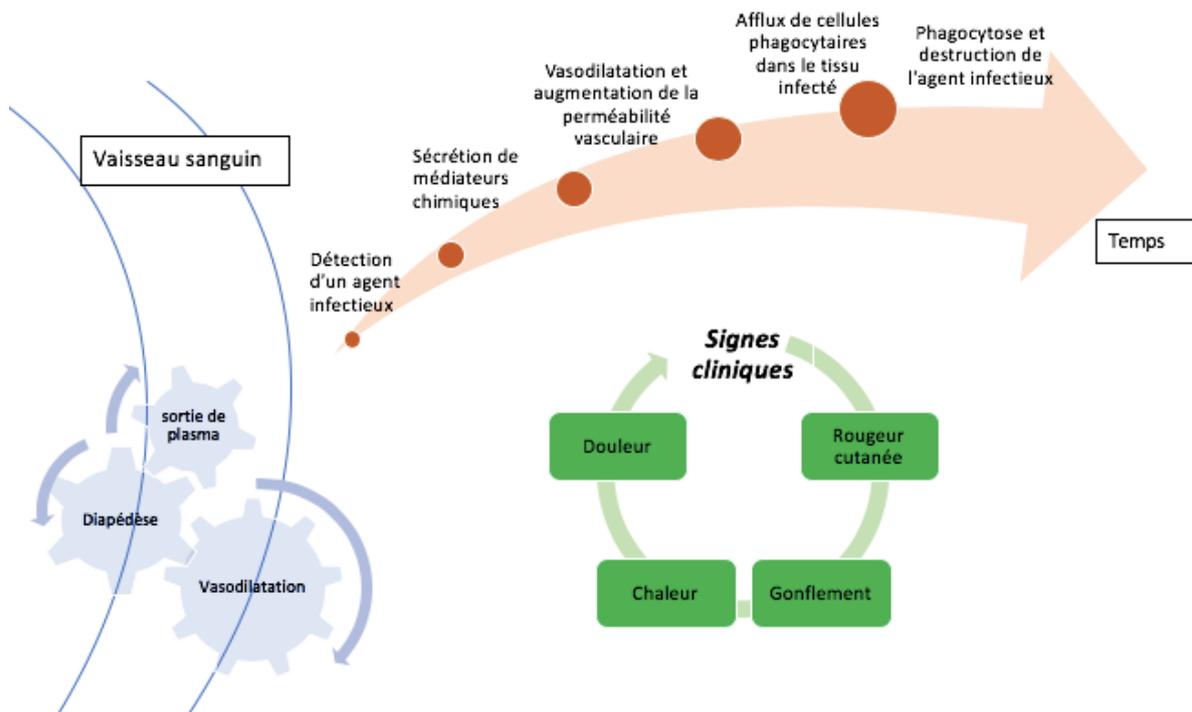
→ La phase **d'initiation** vasculaire. Une vasodilatation et une majoration de la perméabilité capillaire qui sont à l'origine d'une exsudation plasmatique et d'une migration cellulaire. Elle comprend une activation locale à la fois cellulaire (polynucléaires neutrophiles et macrophages) et plasmatique (protéines du

complément) ainsi qu'une sécrétion de médiateurs (histamine, lymphocytes T, cytokines, monoxyde de carbone).

- La phase **d'amplification** cellulaire. Elle comprend la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), l'interleukine-6 (IL-6)), une synthèse hépatique de protéines inflammatoires (protéine C-réactive (CRP)) et la production d'ions super-oxydes et de protéases à visée de dégradation de l'agresseur.
- La phase **de résolution** (cicatrisation). Elle comprend la réabsorption des produits toxiques de l'inflammation et l'activation des fibroblastes afin de synthétiser et de réparer les tissus lésés.

Cliniquement, l'inflammation est caractérisée par quatre signes cliniques cardinaux : la rougeur, la douleur, la chaleur et l'œdème. Ils peuvent être associés à de la fièvre, une anorexie, un amaigrissement ou une asthénie (11). La réaction inflammatoire est considérée comme un mécanisme de protection essentiel et indispensable à l'organisme mais lorsqu'elle est excessive en intensité (suractivité non régulée des médiateurs) ou en temps (résolution inefficace), elle peut avoir des effets nocifs et devenir nuisible et pathogène.

Figure 1 : Schéma illustratif de la réaction inflammatoire aigue.



### **3.1.2. Rôle primordial des cytokines**

Les cytokines sont des protéines pléiotropes impliquées dans la régulation des processus immunologiques et non immunologiques. Elles sont classées comme pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires en fonction de leur capacité à augmenter ou à limiter la réponse immunitaire. Les cytokines sont produites par divers types de cellules à la périphérie (par exemple, les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques ou les lymphocytes T) et dans le système nerveux central (SNC) (par exemple, les astrocytes ou les microglies), où elles fonctionnent comme des messagers chimiques (12).

Les capacités immunitaires des différentes cytokines sont hautement redondantes et conduisent à la stimulation de multiples types de cellules et à la production en aval de nombreux médiateurs inflammatoires. On distingue, premièrement, **les cytokines pro-inflammatoires**, telles que l'IL-1, l'IL-6, l'interleukine-2 (IL-2), le TNF- $\alpha$  et également les interleukines 12, 15 et 18 (IL-12, IL-15 et IL-18). Elles augmentent la cascade inflammatoire en recrutant des leucocytes, en activant les cellules inflammatoires et en aidant à l'élimination des pathogènes envahissants. Deuxièmement, **les cytokines anti-inflammatoires**, telles que les interleukines 4, 5, 10, 11, 13 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-11, IL-13), le facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF $\beta$ ), l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) et le récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R). Elles sont réciproquement conçues pour réguler l'inflammation grâce à leurs fonctions immunosuppressives (9,11,12).

### **3.1.3. Inflammation chronique de bas grade**

Dans des conditions normales, l'inflammation est contrôlée par divers processus homéostatiques qui limitent ou contrecarrent l'inflammation une fois qu'elle a été induite par un stimulus pro-inflammatoire. Cela contribue à la réparation des tissus et à la cicatrisation des plaies, sans causer de dommages collatéraux aux tissus non infectés, sains et non blessés. Un dysfonctionnement de ces mécanismes de surveillance peut alors entraîner une inflammation persistante, chronique et délétère (10).

Cette inflammation chronique, réponse de grade inférieur et d'avantage systémique, joue un rôle dans la physiopathologie de nombreuses pathologies connues telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque ou les maladies inflammatoires

intestinales comme la maladie de Crohn. Elle peut s'accompagner d'une perte de poids en rapport avec l'anorexie et la fatigue, elle pourrait également majorer le risque cardiovasculaire à travers une athérosclérose accélérée (11). Elle est en effet associée à de nombreuses dysfonctions d'organes, y compris le SNC et pourrait faire partie du développement de troubles psychiatriques tels que la dépression et la schizophrénie.

### **3.2. Modèles étiopathologiques de la schizophrénie**

Le modèle étiologique de la schizophrénie, actuellement le plus consensuel au niveau de la communauté scientifique internationale, postule qu'il s'agit d'une maladie complexe, multifactorielle, liée à l'interaction entre vulnérabilité génétique et exposition à des facteurs environnementaux. La vulnérabilité génétique étant elle-même multifactorielle (variants hérités, mutations de novo, anomalies épigénétiques...) avec des gènes de susceptibilité non clairement identifiés à ce jour. Il s'agit donc d'un modèle de déterminisme multifactoriel, à effet de seuil, avec de multiples interactions gènes – environnement correspondant à une chaîne causale pouvant s'étendre sur plusieurs décennies. Une vulnérabilité génétique chez un individu donné associée à des expositions environnementales pré et post natales délétères telles que les infections materno-foetales, les complications obstétricales péri natales, les carences nutritionnelles, les traumatismes physiques et psychiques dont les maltraitements durant l'enfance, les consommations de toxiques, amènerait in fine au développement de la maladie (4). Un facteur de risque est défini par l'augmentation de la probabilité d'apparition de la maladie en sa présence. Cependant, un facteur de risque en particulier n'est ni nécessaire ni indispensable ni suffisant à la survenue de la maladie ; et cette dernière peut se déclarer sans ce facteur de risque en particulier.

A noter que la relation causale entre les différents facteurs de risques et la maladie n'a été établie que pour certains, le processus étant complexe. En effet les études épidémiologiques observationnelles ne peuvent mettre en évidence qu'une association et non une causalité. Les études épidémiologiques interventionnelles sont quant à elles très rares en pratique car souvent non éthiques (par exemple : la randomisation de patients sur l'exposition in utero à des agents infectieux, avec un groupe exposé volontairement) (13).

Il pourrait y avoir plusieurs types de schizophrénies avec des expressions cliniques différentes et des profils biologiques divers, ce qui pourrait amener à des prises en charges thérapeutiques individualisées. Les modèles étiopathogéniques actuels sont donc des modèles intégratifs, basés sur des interactions gène-environnement, impactant le neuro

développement par modification et dysrégulation des interactions entre le système immunitaire et le SNC (2,3,14).

### **3.3. Inflammation et schizophrénie**

#### **3.3.1. Bref historique des recherches**

Une approche thérapeutique s'appuyant sur un dysfonctionnement du système immunitaire des pathologies psychotiques a été proposée il y a environ un siècle. Un neuropsychiatre autrichien, Julius Ritter Wagner von Jauregg, fut lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1927 pour sa découverte d'un potentiel thérapeutique de l'inoculation du paludisme, appelée malariathérapie, dans le traitement de la démence paralytique (complication de la neurosyphilis tertiaire). Cette thérapie à partir de vaccins contre la tuberculose, le paludisme ou encore la typhoïde, a ensuite été développée afin de traiter les troubles psychotiques au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Elle n'a cependant pas fait l'unanimité, autant sur le plan bioéthique que sur le plan de son efficacité thérapeutique (3).

Quelques décennies plus tard, Torrey et Peterson se sont intéressés de nouveau au potentiel lien entre schizophrénie et agents infectieux (15). Ils ont alors proposé que des virus lents ou latents, à travers des processus immuno-inflammatoires restant à élucider, pourraient être impliqués dans le développement de la schizophrénie (16). Selon l'hypothèse où les interactions gène-environnement seraient déterminants dans l'émergence de la pathologie, un agent spécifique comme par exemple un agent infectieux pourrait donc expliquer partiellement le développement d'une maladie. Concernant la schizophrénie, cela signifierait que l'agent infectieux pourrait être pathogène uniquement chez les individus génétiquement prédisposés, ou dans certaines conditions environnementales (15).

Depuis, différentes données cliniques et biologiques ont étayé le modèle, en postulant l'implication d'une stimulation du statut pro-inflammatoire au sein du SNC, dans l'étiopathogénie de la schizophrénie. L'hypothèse émise serait qu'une dysrégulation du système immuno-inflammatoire serait présente en amont de l'apparition des symptômes, et persisterait durant toute l'évolution de la maladie ; tout étant modulée par différents facteurs (17).

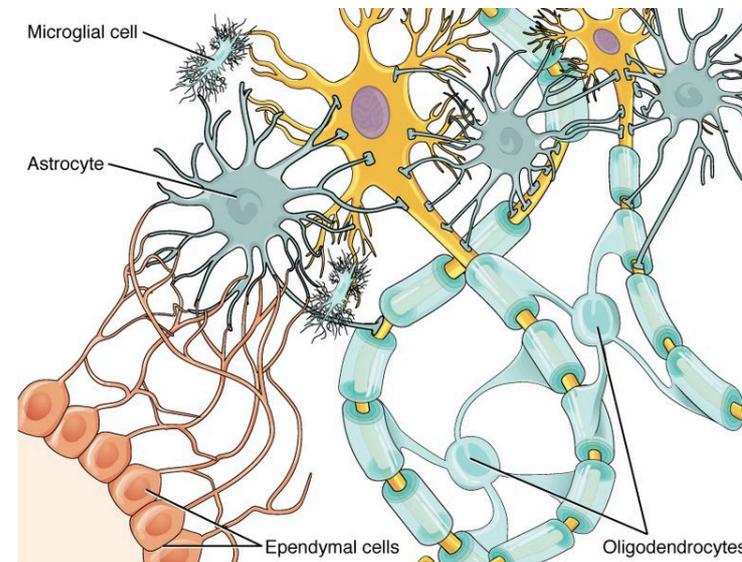
### **3.3.2. Modèle neuro-immuno-inflammatoire de la schizophrénie**

Nous allons débiter ce chapitre en présentant l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux différents facteurs environnementaux (présentés au chapitre 2.2.) serait à l'origine d'une activation pro-inflammatoire systémique, chronique et inadaptée. Cette stimulation pro-inflammatoire accrue serait associée à un dysfonctionnement cérébral avec des conséquences neurotoxique potentielles à long terme. Cela participerait au développement de la maladie et aboutirait à l'émergence de ses symptômes (17).

Il est utile à ce stade de faire un rapide rappel de neuro-anatomie pour mieux comprendre ce dysfonctionnement cérébral. Le SNC est composé de deux types de cellules : les cellules neuronales (transmission et traitement de l'information) et les cellules gliales (fonction principale de support). Les trois principales sous-catégories de cellules gliales et leurs fonctions sont les suivantes (6,18) :

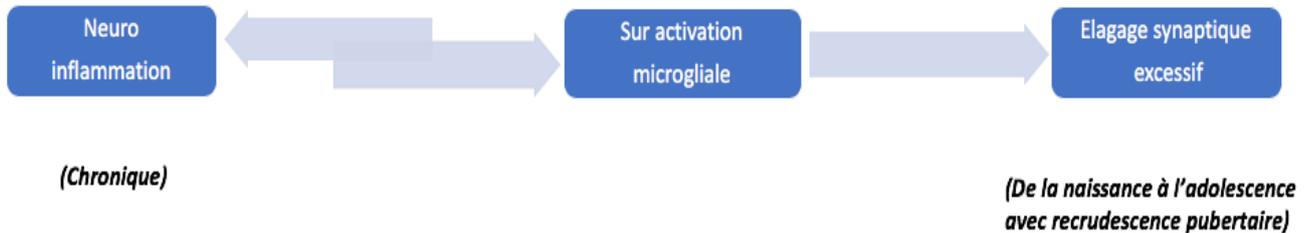
- ❖ **Les astrocytes** de forme étoilée qui régulent l'homéostasie et permettent le maintien de la barrière hémato-encéphalique (BHE).
- ❖ **Les oligodendrocytes** qui sont impliqués dans la myélinisation des axones.
- ❖ **Les cellules microgliales** qui constituent entre 10 % et 20 % des cellules du SNC et qui appartiennent à la lignée des macrophages. Elles sont les cellules immunitaires primaires résidentes du SNC. Elles sont également les actrices principales de la neuro inflammation en régulant les processus inflammatoires locaux. En effet, lors d'une lésion, elles s'activent et cela va engendrer : des modifications d'expression de nombreuses protéines, la capacité à libérer de nombreux facteurs pro et anti-inflammatoires, la capacité à proliférer, à se déplacer et à phagocyter les débris cellulaires. Cette activation microgliale dépend d'une détection fine des modifications pathologiques du microenvironnement, permettant aux cellules microgliales d'adopter différents phénotypes et d'assurer leurs différentes fonctions (6,10,19,20).

Figure 2 : Éléments cellulaires constitutifs du système nerveux central.  
(Extrait d'Anatomy and Physiology. Textbook OpenStax, Published May 2016)



Un rôle secondaire des cellules microgliales, pour le moins essentiel, est indispensable à évoquer et à définir : l'élagage synaptique. Il s'agit de l'élimination d'un nombre important de neurones et de synapses au cours du développement normal du SNC et de sa maturation. Ce processus, qui débute pendant la période post natale et se termine pendant la période pubertaire, est régulé par les cellules microgliales. Sa finalité est de supprimer les réseaux neuronaux inopérants ou déficients et d'éliminer les connexions neuronales excédentaires pour augmenter les performances des connexions. Cependant, une suractivation microgliale pathologique, au cours du neuro développement, peut entraîner une perte synaptique excessive et la perte de matière corticale. Ce phénomène pourrait être impliqué dans l'apparition des déficits cognitifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie. Ce modèle repose sur l'hypothèse qu'une neuro-inflammation chronique de faible intensité, quelle qu'en soit la cause, déclencherait une suractivation microgliale et ses conséquences neurotoxiques et neurodégénératives. De plus, la microglie suractivée potentialiserait cet état pro inflammatoire par une surproduction de médiateurs pro inflammatoires (6,10,19–21). Une fois que les mécanismes compensatoires intrinsèques du cerveau sont épuisés, le traitement de l'information est perturbé et les symptômes de la maladie se manifestent.

Figure 3 : Schéma du mécanisme bi directionnel du modèle neuro-inflammatoire



L'activation immunitaire maternelle pendant la grossesse, chez les personnes présentant une exposition in utero à une infection materno-fœtale, pourrait être impliquée dans le développement d'une schizophrénie. Cette activation pourrait accroître et intensifier a posteriori l'élagage synaptique en générant l'apparition « d'une cicatrice immunitaire ». En effet, les infections prénatales entraînent une forte activation du système immunitaire maternel avec une forte libération systémique de cytokines, notamment l'IL-1, l'IL6 et le TNF- $\alpha$ . Ces cytokines pro-inflammatoires ont des effets multiples sur le développement du fœtus. Le cerveau foetal, même en l'absence du virus, est inondé par ces cytokines et ces protéines de réponse immunitaire. Cela peut ralentir temporairement le neurodéveloppement. En l'absence d'autres facteurs de risque, comme une vulnérabilité génétique, le neurodéveloppement reprend son rythme normal dans un laps de temps relativement court. Cependant, en présence d'une vulnérabilité génétique, la réponse inflammatoire pourrait devenir chronique et ne jamais disparaître complètement. Cette "cicatrice immunitaire" ou "mémoire immunitaire" pourrait interférer avec le développement cérébral postnatal, en augmentant l'élagage synaptique pendant l'adolescence (8,22).

La perte de plasticité neuronale, issue de cet élagage synaptique excessif, pourrait accroître la vulnérabilité du SNC aux facteurs de risques environnementaux tardifs notamment toxiques et traumatiques.

### **3.3.3. Mécanismes biologiques délétères et potentielles cibles thérapeutiques**

Des mécanismes multiples et intercorrélés ont été suggérés comme pouvant être impliqués dans le retentissement neurocellulaire d'un syndrome inflammatoire chronique de bas grade et par conséquent dans la neurodégénérescence. Comme évoqué précédemment, les médiateurs inflammatoires systémiques activent les cellules microgliales qui, à leur tour, entretiennent l'inflammation en produisant à outrance des médiateurs pro inflammatoires. Les prostaglandines, les chimiokines, les cytokines, les protéines du complément, les protéases ainsi que des radicaux libres entretiennent le stress oxydatif, qui active les voies de mort cellulaire (9). En parallèle et de manière interconnectée, il est également décrit la présence d'une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le signal pro-cytokinique et le stress oxydatif (avec une augmentation de la concentration de monoxyde d'azote) activent l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cela entraîne la libération de cortisol qui, lui-même, entretient l'inflammation (14).

Lutter contre ces médiateurs inflammatoires et ces mécanismes biologiques serait donc une cible thérapeutique prometteuse. Les pistes thérapeutiques suivantes ont ainsi été proposées (11) :

- Bloquer la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes et limiter le recrutement des macrophages sur le site inflammatoire comme le font les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les glucocorticoïdes.
- Diminuer le taux de TNF- $\alpha$  et de monoxyde d'azote comme le fait la N-acétylcystéine (NAC) et comme le font hypothétiquement les œstrogènes.

## **4. Liens entre inflammation et stratégies**

### **thérapeutiques déjà mises sur le marché**

#### **4.1. Immunomodulation des antipsychotiques**

##### **4.1.1. Antipsychotiques de première et seconde génération**

Les potentiels effets immunomodulateurs des antipsychotiques sur les taux de cytokines périphériques demeurent mal compris à ce jour et peu de littérature est disponible actuellement sur le sujet. Une revue systématique par Tourjman et al., publiée en 2012 (23) avait comme objectif de déterminer si les antipsychotiques pouvaient avoir des effets anti-inflammatoires et d'examiner les relations entre les modifications des cytokines induites par les antipsychotiques et la réponse au médicament, ou ses effets secondaires. Après une recherche systématique effectuée dans les bases de données PubMed et EMBASE, trente-neuf études ont été identifiées. Ces études mesuraient les effets de huit antipsychotiques (aripiprazole, clozapine, haloperidol, olanzapine, perphenazine, quetiapine, risperidone, et ziprasidone) sur treize médiateurs inflammatoires (la CRP, l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-13, l'IL-18, le TGF- $\beta$  et le TNF- $\alpha$ ) et quatre récepteurs de cytokines (récepteur d'IL-6 (IL-6R), le sIL-2R, récepteur du facteur inhibiteur de la leucémie (LIF-R) et récepteur soluble du TNF (sTNF-R)). Cette revue suggérait que les antipsychotiques, et en particulier la clozapine, diminuaient de façon constante le taux d'IL-2 périphérique et augmentaient en parallèle les taux plasmatiques de sIL-2-R et de sTNF-R. Les résultats préliminaires suggéraient également que les antipsychotiques diminuaient les taux d'IFN- $\gamma$  et de TGF- $\beta$ , et augmentaient en parallèle les taux d'IL-4. Inversement, l'impact des antipsychotiques au niveau de l'IL-6, de la CRP et du TNF- $\alpha$  pourraient être liés au syndrome inflammatoire biologique associé à l'apparition d'effets secondaires ou complications des antipsychotiques (fièvre, syndrome malin). En dépit d'une grande hétérogénéité des méthodes et des protocoles employés entre les études incluses, cette

revue a permis d'évoquer que les antipsychotiques pouvaient produire des effets anti et pro-inflammatoires et que ces derniers pourraient contribuer partiellement à la réponse au médicament et aux effets secondaires induits par le médicament (23).

#### **4.1.2. Aripiprazole et rispéridone**

En 2014, Sobis et al. ont analysé les modifications des taux sériques d'insuline et de nombreuses cytokines, avant et après la prise d'aripiprazole (24). Cette étude comprenait dix-sept patients souffrant de schizophrénie, préalablement traités par des antipsychotiques oraux de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>nde</sup> génération. Les critères d'inclusion supplémentaires étaient les suivants : un âge compris entre 25 à 80 ans ; une durée de la maladie supérieure à 10 ans ; une absence d'abus de substances psychoactives ou de dépendance (sauf pour le tabac) ; une absence de retard mental, d'infection aiguë, d'allergies ou de troubles auto-immuns, de troubles neurologiques, de comorbidité psychiatrique et une absence de médicaments immunomodulateurs. Un switch du traitement antipsychotique initial vers l'aripiprazole était protocolisé : de 10 mg/jour pendant la première semaine à un maximum de 30 mg/jour pendant les deuxième, troisième et quatrième semaines. La posologie était ajustée en fonction de la gravité des symptômes et de la tolérance au médicament. Les taux d'insuline et de onze cytokines plasmatiques ont été mesurés avant l'administration du traitement et après vingt-huit jours sous traitement. En parallèle, l'état psychopathologique des patients a été évalué par des médecins formés, à l'aide de l'échelle des syndromes positifs et négatifs (Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)), composée des sous-échelles positives, négatives et de psychopathologie générale. Les taux sériques des cytokines et d'insuline étaient significativement réduits sous aripiprazole. Seul le taux sérique d'IL-10 avait significativement augmenté au cours de l'étude. On note que l'article ne précise ni ne détaille l'action anti ou pro inflammatoire de chaque cytokine dosée. Cette étude comprend une taille d'échantillon très faible avec des patients peu représentatifs de la population cible. Il est également primordial de constater qu'aucun groupe témoin comparatif n'est présent (24).

En 2018, Juncal-R et al. ont comparé l'impact de la rispéridone et de l'aripiprazole sur un large éventail de cytokines sériques, trois mois après l'introduction du traitement, chez des patients souffrant d'un premier épisode psychotique (25). L'étude comprenait soixante-quinze patients entre 15 et 50 ans, sans antécédent de maladies auto immunes,

sans utilisation récente de corticoïdes, sans antécédent de traitement par antipsychotique ni de dépendance aux substances psychoactives. Les patients ont été randomisés entre un traitement par rispéridone (n=44) et un traitement par aripiprazole (n=31). En parallèle, soixante-quinze volontaires sains ont été sélectionnés pour constituer le groupe témoin. Ils devaient posséder des caractéristiques similaires aux patients selon les variables suivantes : sexe, âge, absence de consommation de cannabis et de tabac. Les concentrations sériques de vingt-et-une cytokines et chimokines ont été étudiées avant la prise du traitement et à trois mois après l'introduction du traitement. La psychopathologie clinique a été évaluée avant et après le traitement à l'aide des échelles PANSS, de l'échelle d'appréciation des symptômes négatifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)) et de l'échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)). Les résultats des dosages au départ ne mettaient pas en évidence de différence entre les patients sous aripiprazole et les témoins, mais ceux sous rispéridone avaient des taux d'IL-8 et de MIP- 1 $\beta$  significativement plus élevés que le groupe témoin. La comparaison des taux sériques de cytokines après la période de suivi ne permettait pas d'identifier de différence statistiquement significative entre la rispéridone et l'aripiprazole. La taille d'effet était globalement similaire sur le panel des vingt-et-une cytokines, sauf pour les cytokines TNF- $\alpha$ , l'IL-13, l'IL-17 $\alpha$  pour lesquelles l'aripiprazole avait une taille d'effet plus importante. Cette étude suggère donc un effet anti-inflammatoire similaire de la rispéridone et de l'aripiprazole chez un échantillon de patients souffrant d'un premier épisode psychotique et vierges de tout traitement antipsychotique (25).

### ***4.1.3. Spécificités de la Clozapine***

En 2012, Roge et al. ont passé en revue les effets immunomodulateurs de la clozapine (26). La clozapine, une dibenzodiazépine mise au point en 1961, demeure un des médicaments antipsychotiques les plus efficaces, mais elle n'est pas considérée comme un médicament de première intention en raison de plusieurs effets secondaires graves, pouvant mettre la vie du patient en danger, notamment l'agranulocytose. La clozapine demeure cependant le médicament de choix pour le traitement de la schizophrénie résistante avec des taux de réponse très élevés, malgré la non-réponse aux antipsychotiques antérieurs. La clozapine induit également moins de réactions extrapyramidales telles que la dystonie aiguë, l'akathisie. Elle n'entraîne que peu ou pas d'augmentation de la concentration de prolactine, et entraîne donc moins de gynécomastie, d'aménorrhée, de galactorrhée et d'impuissance (27). La clozapine a des effets

indésirables qui semblent être d'origine immunologique. Les études examinant les effets de la clozapine sur le système immunorégulateur, ont eu pour objectif de mesurer les taux de cytokines avant et après diverses durées de traitement. Les résultats des études in vitro et in vivo, transversales et prospectives sont contradictoires ; probablement du fait de méthodes d'étude hétérogènes et de nombreux facteurs de confusion influençant les taux de cytokines plasmatiques, notamment les maladies concomitantes, le tabagisme, l'âge, l'IMC et le sexe. Concernant les effets de la clozapine sur les cellules du système immunitaire, des effets complexes sont observés, notamment sur les neutrophiles. L'agranulocytose est exceptionnelle et la neutropénie bénigne transitoire est plus courante. En cas d'agranulocytose, la réexposition à la clozapine induit une apparition plus grave et plus rapide de la neutropénie, ce qui indiquerait un mécanisme immunologique contrairement à un mécanisme toxique direct pur. D'autres effets indésirables de la clozapine comme la myocardite, la pleurésie ou la pancréatite seraient potentiellement secondaires à un processus inflammatoire directement induit par la molécule et probablement médié par un mécanisme physiopathologique commun, lié à l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Cette réponse inflammatoire se manifeste au cours du premier mois par une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires et de la CRP.

Cet article suggère qu'il n'y a pas d'effet immunomodulateur unique mais plutôt une quantité globale d'effets, dont des effets pro et anti-inflammatoires, qui semble distinguer la clozapine des autres antipsychotiques (26).

## ***4.2. Perspectives thérapeutiques et optimisation des stratégies actuelles***

Une meilleure compréhension des mécanismes d'action moléculaires des antipsychotiques sur les médiateurs inflammatoires pourrait donc aider à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques et à individualiser efficacement les prises en charge (23,28). Il serait indispensable de poursuivre les études et d'avoir davantage de données sur les différents antipsychotiques, et ce, de manière individualisée. De la même façon que l'on adapte les types de traitements antipsychotiques en fonction de leurs actions pharmacologiques et des situations cliniques correspondantes, on pourrait faire de même pour leur action immuno-modulatrice. En effet, en pratique clinique, on évite l'introduction d'un traitement ayant une forte activité antihistaminique chez un patient présentant une obésité ; ou l'introduction d'un traitement ayant un effet antidopaminergique marqué au niveau nigrostrié chez un patient présentant un syndrome parkinsonien iatrogène.

L'objectif est d'optimiser la balance bénéfices - risques. De la même façon, il serait intéressant de proposer un traitement antipsychotique possédant une forte activité anti inflammatoire chez un patient présentant un syndrome neuro inflammatoire important. Il serait pour cela nécessaire de disposer de biomarqueurs permettant d'identifier de manière fiable les personnes présentant ce type de syndrome.

Des connaissances plus précises des actions immuno-modulatrices des antipsychotiques pourraient également permettre de trouver de nouveaux biomarqueurs. Ces derniers évalueraient à la fois la réponse au traitement, mais aussi la prévention des effets indésirables des traitements (23).

De plus, les résultats des articles détaillés en amont varient en fonction des études et des échantillons de patients (23–25). Cela pourrait s'expliquer par l'hypothèse suivante : l'action anti inflammatoire des antipsychotiques pourrait être modulée par l'avancée de la maladie et par l'état inflammatoire basal. Le dosage de certains médiateurs inflammatoires pourrait donc permettre à la fois :

- D'identifier en amont les patients susceptibles de répondre à certains antipsychotiques.
- D'anticiper la cinétique de la réponse thérapeutique à certains antipsychotiques.
- De prévenir l'apparition de certains effets indésirables.

L'objectif serait de développer des approches thérapeutiques ciblées et une médecine plus personnalisée. A ce jour, les données scientifiques ne sont pas suffisamment avancées pour formuler des recommandations pour la pratique clinique (28).

## **5. Nouvelles pistes thérapeutiques**

### **5.1. Traitements**

#### **5.1.1. Minocycline**

La minocycline est un antibiotique du groupe des cyclines, elle fait partie des tétracyclines de deuxième génération administrées per os. Ses indications thérapeutiques à l'heure actuelle sont les infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline, chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans (29). La prescription est limitée aux infections suivantes : brucelloses, pasteurelloses, infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae, infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, rickettsioses, infections à Coxiella burnetii, gonococcie, infections à tréponèmes, infections à spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), choléra et les manifestations cutanées associées à Propionibacterium acnes (30).

La minocycline, en plus de ses effets antibiotiques, atténuerait des réactions immunitaires pathologiques avec des propriétés anti-inflammatoires associées. Elle est notamment utilisée dans certaines pathologies rhumatologiques comme la polyarthrite rhumatoïde. Elle aurait également des propriétés neuro-protectrices en inhibant l'activité de diverses cellules et molécules pro-inflammatoires, dont les microglies et certaines cytokines, ce qui en fait un candidat prometteur pour la prise en charge de maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaque (31).

De plus, le profil de tolérance de la molécule est satisfaisant dans le traitement contre l'acné depuis plusieurs dizaines d'années et n'a que peu de contre-indication à ce jour : hypersensibilité ou allergie aux autres antibiotiques de la même classe, association avec les rétinoïdes par voie générale, insuffisance hépatique et elle est déconseillée chez la femme enceinte à partir du 4ème mois de grossesse (29).

Devant ces hypothèses d'action sur la neuro-inflammation, son innocuité et ses capacités de distribution dans le SNC traversant efficacement la BHE, plusieurs études se sont intéressées à l'effet thérapeutique potentiel de la minocycline dans la schizophrénie

et plus particulièrement à son effet bénéfique sur la symptomatologie négative, peu accessible aux thérapeutiques à ce jour. Deux mécanismes d'action à l'échelon moléculaire pourraient avoir un intérêt dans la schizophrénie : l'inhibition de l'activation microgliale et de ses cascades moléculaires apoptotiques, ainsi que l'amélioration de la neurotransmission glutamatergique (21,32).

Une première étude par Chaudhry et al. publiée en avril 2012 rapporte les résultats d'un essai clinique randomisé en double insu et contrôlé par placebo, dont l'objectif était d'évaluer si l'ajout de minocycline au traitement habituel, pendant un an, chez des patients présentant un trouble psychotique débutant, pouvait réduire les symptômes négatifs comparativement à un placebo (32). Cent quarante-quatre patients avaient été recrutés entre mai 2006 et avril 2007 au Brésil et au Pakistan. Il s'agissait de patients dont le diagnostic datait de moins de cinq ans et qui étaient stables sous traitement quatre semaines avant le début de l'étude. L'amélioration moyenne pour le groupe minocycline selon l'échelle PANSS était de 9,2 et pour le groupe placebo de 4,7, soit une différence ajustée de 3,53 (32). Peu d'effets indésirables ont été retrouvés. On note plusieurs limites majeures : la sélection des patients sur des critères diagnostiques de différents troubles psychotiques (la schizophrénie, le trouble schizo-affectif, la psychose non spécifiée ou le trouble schizophréniforme) ainsi que l'absence de témoin ou de spécification du traitement antipsychotique concomitant ni de sa posologie.

Ces résultats concordent avec les études publiées par la suite, notamment avec un essai comparatif à double insu, randomisé et contrôlé par placebo pendant seize semaines, par Liu et al. publié en février 2014 (21). Il s'agissait de quatre-vingt-douze patients recrutés entre juin 2010 et novembre 2011 dans un hôpital universitaire de la province de Yunnan en Chine, à un stade précoce de la maladie (moins de cinq ans d'évolution). Ils étaient initialement traités par rispéridone sans changement de dose dans le mois précédent, puis ils étaient randomisés entre un traitement par minocycline 200 mg/jour ou un placebo (21). On pouvait constater une très bonne tolérance des 200mg/jour de minocycline pendant les quatre mois et l'absence de différence significative entre la minocycline et le placebo en ce qui concerne les effets indésirables. Les sujets recevant de la minocycline présentaient des améliorations significativement plus importantes des scores de l'échelle SANS et de la sous-échelle négative de la PANSS comparativement à ceux recevant le placebo. Cependant, il n'y avait pas de différence significative pour les symptômes positifs ni sur le plan cognitif, sauf pour le domaine de l'attention. Les limites identifiées étaient le nombre faible de participants et l'absence d'exploration après les seize semaines.

L'étude la plus récente par Zhang et al., publiée en juillet 2018, étudiait l'efficacité de la minocycline comme traitement d'appoint des symptômes négatifs de la schizophrénie, et de son association avec les taux de cytokines pro-inflammatoires (33). Soixante-quinze patients ont été recrutés entre juin 2013 et septembre 2014 au sein de l'hôpital psychiatrique de Guangzhou Baiyun en Chine pour un essai clinique de trois mois, à double insu et contrôlé par placebo. Les sujets ont reçu une faible dose de minocycline, 100 mg/jour, ou une dose élevée, 200 mg/jour, ou un placebo ; tous en association avec de la rispéridone à la posologie de 3 puis de 6 mg/jour. En parallèle, les taux de trois cytokines pro-inflammatoires plasmatiques ont été dosés : l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . L'ajout de minocycline à forte dose à la rispéridone a amélioré les symptômes négatifs, la réduction des scores fut plus importante pour les sous échelles négatives de la SANS et de la PANSS que pour ceux recevant de faibles doses de minocycline ou un placebo. L'amélioration des symptômes négatifs était corrélée à la réduction des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires. Aucun effet indésirable grave n'a été observé et il n'y a pas eu de différence significative dans la fréquence et les types d'effets indésirables signalés entre les groupes au cours de l'essai. La principale limite de l'étude étant sa temporalité avec une analyse sur trois mois uniquement, la cinétique ultérieure à la fois de la tolérance et de l'effet thérapeutique n'a donc pu être étudiée.

Les résultats des différentes études concordent donc pour considérer prometteuse la minocycline comme traitement d'appoint des symptômes négatifs de la schizophrénie et pour optimiser la qualité de vie des malades, en dépit des données qui restent encore limitées à ce jour.

### **5.1.2.N-acétylcystéine**

La N-acétylcystéine (NAC) est utilisée depuis plus de 30 ans par voie injectable comme antidote dans le traitement du surdosage toxique de paracétamol, comme mucolytique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, par voie ophtalmique dans la prise en charge de cicatrisations cornéennes et comme complément alimentaire dans la prise en charge du VIH (34). Une vague de données récente suggère que la NAC pourrait également avoir des avantages thérapeutiques dans le traitement de troubles neuropsychiatriques diverses (35).

Pour mieux comprendre, évoquons les phénomènes d'actions biochimiques à l'échelle moléculaire de la NAC. Il s'agit d'un dérivé N-acétyl de l'acide aminé L-cystéine qui est un précurseur du glutathion cérébral (GSH). Il s'agit de la principale molécule antioxydante endogène du système nerveux ayant des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6. Le GSH est également neurotrophique et possède des effets neuromodulateurs sur les systèmes dopaminergique et glutamatergique (17,36–38).

La L-cystéine est rapidement oxydée en cystine dans le milieu pro-oxydant du cerveau. Elle est ensuite le substrat de l'antiporteur de cystine-glutamate, qui transporte le glutamate hors de la cellule en échange de cystine, régulant ainsi les niveaux de glutamate extracellulaire et facilitant l'entrée de cystéine dans la cellule. À l'intérieur de la cellule, la cystine peut alors être réduite en cystéine qui est, comme indiqué en amont, le précurseur du glutathion (35,36). Contrairement à la GSH orale, qui est rapidement métabolisée par le foie et qui a une faible pénétration de la BHE ; la NAC orale est rapidement absorbée par le tube digestif et traverse la BHE servant de précurseur à la synthèse de GSH dans le SNC.

Les différentes actions de la NAC orienteraient vers plusieurs potentielles cibles thérapeutiques de multiples troubles psychiatriques :

- ➔ L'action sur le stress oxydatif et la carence en GSH dans la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression.
- ➔ Le pouvoir de modulation du glutamate et de l'antiporteur de cystine-glutamate dans la recherche sur les troubles de l'usage de substances (35).

Une étude par Berk et al. publiée en 2008 a évalué l'innocuité et l'efficacité de la NAC orale (1000mg x2/jour) comme traitement complémentaire à un médicament d'entretien, pour le traitement de la schizophrénie chronique, sur une période de deux ans (37). Il s'agissait d'une étude randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo, entre novembre 2002 et juillet 2005 dans quatre établissements de psychiatrie générale pour patients hospitalisés et ambulatoires en Australie, et une clinique en Suisse. Cent-quarante patients âgés de 18 à 65 ans ont été recrutés, cent-onze participants étaient présents jusqu'à la huitième semaine et quatre-vingt-quatre jusqu'à la semaine vingt-quatre (fin de l'étude). L'analyse en intention de traiter a révélé que les sujets traités par la NAC se sont améliorés davantage que les sujets traités par placebo, au cours de la période d'étude, pour les scores de la PANSS (sous échelle négative, sous échelle psychopathologique générale et le score total) à la semaine vingt-quatre. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative des scores entre l'enquête de référence et la semaine

huit, ce qui donne à penser que l'avantage clinique dépendait de la durée plus longue de l'exposition au NAC. De plus, aucun changement significatif n'a été observé sur les scores de la sous-échelle positive de la PANSS. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en avant concernant les effets indésirables. La limite principale et non négligeable de cet essai clinique était que le traitement antipsychotique standard associé n'était pas spécifié. Or, 40% des patients prenaient de la clozapine ce qui reflète potentiellement une sélection de patients résistants amenant à une sous-estimation possible des résultats et à une plus petite taille d'effet.

Un autre article par Farokhnia et al. publié en 2013 a étudié les effets possibles de la NAC orale comme adjuvant à la rispéridone, dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (36). Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo. Quarante-deux patients hospitalisés, âgés de 18 à 50 ans, atteints de schizophrénie chronique (minimum deux ans) ont été recrutés entre juillet 2011 et février 2013 dans trois hôpitaux universitaires d'Iran. Les participants ont ensuite été randomisés pour recevoir la NAC (jusqu'à 1000mg x2/jour) ou le placebo, en plus de la rispéridone (jusqu'à 6mg/jour) et ce pendant huit semaines. Les participants ont été évalués à l'aide de l'échelle PANSS toutes les deux semaines. Ceux traités par la NAC présentaient une amélioration significativement plus importante des scores totaux de PANSS et des sous-échelles négatives que ceux du groupe placebo, mais cette différence n'était pas significative pour les sous-échelles positive et psychopathologique générale. Il n'y avait pas de différence significative quant à la fréquence des effets indésirables. Or, une diminution significative des effets indésirables dans le groupe NAC aurait pu être à l'origine d'un biais avec une amélioration de la symptomatologie négative iatrogène uniquement. Il s'agit donc d'un argument essentiel en faveur d'une amélioration dans le groupe NAC des symptômes négatifs dits primaires et non secondaires (à l'évolution de la maladie ou aux traitements).

Une supplémentation en NAC représente une nouvelle approche prometteuse d'autant plus avec son profil de tolérance, devant le peu d'effets indésirables et l'absence de contre-indication connue à ce jour. Le traitement pourrait donc même être administré pendant la grossesse contrairement à d'autres anti inflammatoires (17). En effet, peu d'études s'y sont intéressées à ce jour et la posologie optimale n'a pas été établie étant donné la dose unique testée (2g /jour). Les effets sur les troubles cognitifs n'ont pas été explorés non plus.

La NAC en thérapie d'appoint optimiserait la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie mais, bien que le profil de tolérance de la NAC semble bon, les données probantes sont encore insuffisantes pour une utilisation en pratique à long terme (35).

### **5.1.3. Célécoxib**

Le célécoxib est un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), inhibiteur oral sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). La cyclo-oxygénase (COX) est responsable de la synthèse d'importants médiateurs de l'inflammation, dont les prostaglandines. Elle intervient dans la production de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre, elle soutient également la fonction de coagulation sanguine des plaquettes et protège la paroi de l'estomac. En effet la COX, dont il existe deux isoformes clairement identifiées : la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et la COX-2, fait partie d'un complexe d'enzymes qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H<sub>2</sub>, ce dernier étant le précurseur des prostanoïdes. Elles fonctionnent toutes les deux dans la promotion de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre, mais seule la COX-1 favorise la coagulation sanguine et la protection de la paroi gastrique contrairement à la COX-2 qui est admise comme étant l'isoforme principalement responsable de la synthèse des médiateurs de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre (1,7,39).

Le mécanisme d'action de ces AINS inhibiteurs de la COX-2 est l'inhibition de la conversion de l'acide arachadonique en prostanoïdes actifs comme la prostaglandine E<sub>2</sub>, la prostaglandine D<sub>2</sub> et la prostaglandine I<sub>2</sub>. Ces traitements comme le célécoxib ou l'étoricoxib sont indiqués comme anti-inflammatoires et analgésiques chez l'adulte dans le soulagement des symptômes douloureux liés à l'arthrose, à la polyarthrite rhumatoïde et à la spondylarthrite ankylosante (39).

L'hypothèse d'un potentiel impact thérapeutique des AINS sur la schizophrénie est très récente. On retrouve trois méta-analyses évaluant l'efficacité des AINS comme traitements d'appoint de la schizophrénie. Une première publiée en avril 2012 par Sommer et al. (1), une seconde publiée en 2013 par Nitta et al. (7), puis, une dernière publiée en 2017 par Zheng et al. (40) mais ne comprenant pas d'essais cliniques plus récents pour autant.

Afin de reprendre de manière chronologique les résultats, commençons par la méta-analyse publiée en 2012 (1). Elle comprenait cinq essais de trente-cinq à soixante-dix patients chacun, le tout portant sur deux cents soixante-quatre patients. On note quatre essais évaluant le célécoxib administré à la posologie unique de 400mg par jour, associé pour deux des essais à de la risperidone, pour un des essais à soit de la risperidone soit de l'olanzapine et pour le dernier essai à de l'amisupride, et ce, pendant cinq à huit semaines. Le cinquième essai évaluant l'acide acétylsalicylique était administrée à 1000mg par jour, associée à de la risperidone ou de l'olanzapine ou de la clozapine, et ce, pendant trois mois. Les critères d'inclusion ont été : études en double insu, randomisées et contrôlées par un placebo. La principale mesure évaluait la variation moyenne du score total de l'échelle PANSS et les mesures secondaires comprenaient les sous-scores positifs et négatifs des symptômes de l'échelle de PANSS. On peut alors observer des résultats qui restaient, certes modérés, mais qui étaient significatifs : une valeur moyenne de l'effet de 0,43 ( $P = 0,02$ ) en faveur des AINS sur la gravité totale des symptômes. Pour l'intensité des symptômes positifs, la différence moyenne était de 0,34 ( $P = 0,02$ ) et pour l'intensité des symptômes négatifs, la différence moyenne était de 0,26 ( $P = 0,03$ ). Ces résultats suggèrent donc que l'ajout de celecoxib à des antipsychotiques de seconde génération pourrait être une stratégie efficace. On relève cependant plusieurs limites à l'analyse des résultats qui doivent être interprétés avec prudence. En effet, la taille de l'échantillon inclus restait modeste et l'hétérogénéité des tailles d'effet des études individuelles n'était pas négligeable. De surcroît, les types d'antipsychotiques de seconde génération étudiés variaient, ainsi que leurs posologies, limitant la comparabilité des groupes, indépendamment du groupe placebo. Enfin, la durée des essais et du temps d'exposition au traitement restait courte, il serait donc intéressant d'avoir des études plus longues pour évaluer l'efficacité mais également la tolérance.

Un an après, en mai 2013, une seconde méta-analyse a été publiée, avec comme objectif similaire d'étudier l'efficacité des AINS en association thérapeutique avec un antipsychotique de seconde génération, dans la schizophrénie et les troubles du spectre de la schizophrénie (7). Les critères d'inclusion ont été identiques à savoir uniquement des études randomisées, à double insu et contrôlée par un placebo. Cette méta-analyse comprenait huit études, dont les cinq de la méta-analyse décrite précédemment (1). A cela s'ajoutait trois autres essais qui n'ont, quant à eux, pas été publiés. Cela représente au total sept cents soixante-quatorze patients, dont cinq-cents quatre patients qui ont reçu du celecoxib et deux cents soixante-dix patients qui ont reçu de l'acide acétylsalicylique. Le nombre de patients par étude variait de trente-cinq à deux cents soixante-dix. Les

traitements antipsychotiques associés comprenaient pour quatre des essais de la rispéridone, pour un autre essai de l'amisupride, pour les autres essais soit de la rispéridone soit de l'olanzapine soit de la clozapine soit plusieurs antipsychotiques sans précision. Les résultats de la méta-analyse étaient considérés comme significatifs si les données d'au moins trois des études contribuaient au résultat et, en cas d'hétérogénéité significative, des analyses secondaires de sensibilité en sous-groupes étaient effectuées en essayant d'identifier la cause possible de cette hétérogénéité. Ces analyses de sous-groupes portaient sur le type d'AINS, les patients hospitalisés par rapport aux patients ambulatoires ou sur population mixte, ainsi que le premier épisode par rapport aux patients présentant une schizophrénie chronique. Le résultat primaire a été le suivant : valeur moyenne de l'effet pour le score total des PANSS de -0,236 (IC 95% -0,484 à 0,012 et P = 0,063) ; valeurs moyennes de l'effet pour les scores positifs de -0,189 (IC 95% -0,373 à -0,005 et P = 0,044) et pour les scores négatifs de -0,026 (IC 95% -0,169 à 0,117 et P = 0,72). Devant l'hétérogénéité relativement élevée du résultat primaire, trois analyses de sous-groupes ont alors été effectuées, dont les résultats sont les suivants :

- L'acide acétylsalicylique était significativement supérieur au placebo mais le célécoxib ne l'était pas.
- Les études comprenant des patients hospitalisés rapportaient une amélioration significative des scores totaux PANSS mais pas les études incluant des patients ambulatoires.
- Les études comprenant des premiers épisodes schizophréniques rapportaient une amélioration significative des scores totaux de PANSS mais pas les études comprenant uniquement sur des patients présentant une schizophrénie chronique.

Ces résultats soulignent l'importance et l'intérêt d'analyser toute l'information disponible y compris les résultats non publiés. La raison des résultats positifs pour l'acide acétylsalicylique et non pour le celecoxib n'est cependant pas claire à l'heure actuelle. Un traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP) a été proposé à certains patients sous acide acétylsalicylique, on peut donc émettre l'hypothèse d'une modification de la pharmacocinétique des antipsychotiques par l'IPP, amenant à une meilleure efficacité sans rapport avec l'acide acétylsalicylique. Les limites de cette méta-analyse ont été semblables à celle de 2012 (1) à savoir, un nombre limité de patients, des essais relativement courts ainsi que des résultats très hétérogènes sans recherche d'un potentiel biais de publication. De plus, aucune donnée méta-analysable sur l'innocuité n'était disponible, ce qui est indispensable à l'évaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique.

Quelques années plus tard, en avril 2017, une autre méta-analyse a été publiée (40) sur le même sujet avec un objectif similaire d'évaluer l'efficacité des AINS en traitement d'appoint, mais également la tolérance et ce, pour la première fois. Contrairement aux précédentes méta-analyses, seuls ont été inclus les essais cliniques sur le celecoxib, à la posologie identique de 400mg par jour. Sept essais ont été pris en compte, dont deux non inclus dans les précédentes méta-analyses, même si leurs données étaient déjà disponibles lors de leur réalisation. L'objectif principal était d'évaluer le changement des scores totaux de l'échelle PANSS ou de l'échelle BPRS. Les objectifs secondaires portaient sur : les changements dans les scores positifs, négatifs et généraux des sous-échelles de psychopathologie de la PANSS ou de la BPRS. Les résultats ont été similaires aux méta-analyses précédentes. Une supériorité du celecoxib par rapport au placebo a été mise en évidence pour l'objectif principal et les objectifs secondaires mais au premier épisode uniquement, et non pas chez les patients présentant une schizophrénie chronique. Concernant les scores totaux : une différence de 0,47 (IC 95% 0,81 à 0,14 et P = 0,005) ; pour les symptômes positifs : une différence de 0,50 (IC 95% 0,79 à 0,20 et P = 0,001) ; pour les symptômes négatifs une différence de 0,32 (IC 95% 0,66 à 0,02 et P = 0,06) et pour les scores psychopathologiques généraux une différence de 0,35 (IC 95% 0,65 à 0,06 et P = 0,02). Les effets indésirables ont été semblables dans les deux groupes, en revanche les fonctions cognitives n'ont été évaluées que dans deux essais. Le premier n'a fait état que des items cognitifs de la PANSS et le second a rapporté une évaluation à l'aide d'une batterie neuropsychologique complète, la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) et le Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

En dépit de l'hétérogénéité des résultats, ces trois méta-analyses ont mis en évidence que l'inhibition de la COX-2 a des effets bénéfiques significatifs surtout aux premiers stades de la maladie. A l'inverse, les données concernant les patients chroniques ont été contradictoires, peut-être en partie pour des raisons méthodologiques. De nombreuses limites peuvent également être mises en exergue. Les principales, communes aux différentes études, ont été des tailles d'échantillons modestes, ainsi que des durées d'exposition courtes. De plus, peu de données concernant la tolérance étaient disponibles, notamment au long court, limitant les conclusions sur l'innocuité et les balances bénéfiques risques. Nous pouvons lister diverses autres limites limitant l'extrapolation des résultats :

- Une seule posologie de célécoxib a été étudiée (400mg/jour). Il serait donc intéressant d'avoir des données sur d'autres posologies cibles.

- Les posologies des traitements antipsychotiques n'étaient parfois pas renseignées ou alors les doses étaient très variables d'un patient à l'autre, par exemple de 200 mg à 1000 mg d'amisulpride.
- Seuls la rispéridone, l'olanzapine, la clozapine et l'amisulpride ont été étudiés. D'autres études seraient donc intéressantes pour généraliser les résultats à d'autres traitements antipsychotiques.
- On note peu d'évaluation des effets sur les troubles cognitifs, qu'ils s'agissent de symptômes de la maladie ou d'effets indésirables du traitement.

Ces résultats suggèrent donc que l'ajout de célécoxib à des antipsychotiques de seconde génération pourrait être une stratégie utile pour réduire la gravité des symptômes de la schizophrénie au stade précoce et potentiellement accroître l'effet thérapeutique. Il pourrait être pertinent d'envisager des projets de recherches sur d'autres posologies de celecoxib, d'autres AINS inhibiteurs oraux sélectifs de la COX-2 ou encore comme traitement unique et non uniquement adjuvant. D'autres études sont nécessaires avant de pouvoir appliquer ces résultats à la pratique clinique.

#### **5.1.4. Acide acétylsalicylique**

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des AINS ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action, à l'inverse du celecoxib qui est un inhibiteur oral sélectif de la COX-2 comme indiqué précédemment, correspond à une inhibition irréversible de la COX-1 et une modification de l'activité de la COX-2. Elle supprime donc ainsi la synthèse des prostaglandines et inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A<sub>2</sub>, à l'origine d'indications et de contre-indications thérapeutiques diverses de ce type d'AINS (41). En effet, les indications de l'acide acétylsalicylique sont :

- La prise en charge des affections rhumatismales.
- Seul ou en association avec l'acide ascorbique, la caféine, le paracétamol et la codéine dans la prise en charge des douleurs d'intensité légère à intense et dans la prise en charge de la fièvre.
- En association avec le métoclopramide, dans la prise en charge de migraines.
- En association avec le clopidogrel, dans la prise en charge d'athéromboses.
- Seule ou en association au dipyridol, dans la prévention d'accidents vasculaires cérébraux.

- En association avec la pravastatine, dans la prévention de complications de pathologies artérielles ischémiques.

L'acide acétylsalicylique est contre indiqué en cas d'ulcère gastroduodéal en évolution, de toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise, d'un risque hémorragique ou en association avec les anticoagulants oraux à des doses importantes, d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée et en association avec le méthotrexate à des doses importantes (41,42).

On retrouve très peu d'essais qui ont étudié l'efficacité de ce traitement dans la schizophrénie de manière distincte, à distance des autres AINS comme le celecoxib. En effet, uniquement deux études peuvent être mises en évidence, une de Laan et al. publiée en 2010 (43) et une seconde de Weiser et al. datée de 2012, mais dont les résultats n'ont pas été publiés. Les deux ont été incluses dans une méta-analyse en commun avec des études sur le celecoxib, comme abordé en amont dans le paragraphe correspondant (1,7).

L'étude publiée en 2010 (43) par Laan et al. est un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. Elle comprenait soixante-dix patients de dix-huit à cinquante-cinq ans, provenant de dix hôpitaux psychiatriques aux Pays-Bas. Les patients étaient tous atteints d'un trouble du spectre schizophrénique, diagnostiqué par le DSM-IV, et étaient tous traités par des antipsychotiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement adjuvant, soit de l'acide acétylsalicylique à 1000mg par jour soit un placebo, et tous ont reçu un traitement supplémentaire par IPP (40mg par jour de pantoprazole). L'objectif principal était la modification du score total de la PANSS, évalué régulièrement durant trois mois. Puis d'autres évaluations secondaires en parallèle comprenaient des tests cognitifs et des tests évaluant la fonction immunitaire. Les fonctions cognitives évaluées étaient : la mémoire, l'attention et les habiletés psychomotrices, chacune par un test spécifique et dédié. Les résultats ont mis en exergue une diminution significative de 4,86 points (IC 95 %, 0,91 à 8,80) pour le score PANSS total et de 1,57 point (IC 95 %, 0,06 à 3,07) pour le score PANSS positif dans le groupe traitement, comparativement au groupe placebo. L'acide acétylsalicylique n'a eu en revanche aucun effet significatif sur les fonctions cognitives.

Concernant la tolérance, aucun effet secondaire important n'a été enregistré durant les trois mois d'étude (43). Néanmoins, devant les effets indésirables gastro intestinaux potentiels, l'acide acétylcystéine a du systématiquement être combiné à une protection gastrique pour prévenir le risque de saignement gastro-intestinal. Un biais potentiel peut donc être évoqué : le traitement par pantoprazole aurait-il pu modifier la pharmacocinétique

des antipsychotiques et aurait-il pu mener à une meilleure efficacité ? D'autre part, la tolérance n'a été évaluée qu'à court terme, or l'acide acétylsalicylique est connu pour présenter des effets indésirables au long court pouvant modifier le rapport bénéfice-risque de cette stratégie thérapeutique. Enfin, ce traitement peut en revanche avoir un intérêt substantiel de réduire la mortalité cardiovasculaire qui est une comorbidité considérable des patients atteints de schizophrénie (1).

### **5.1.5. Davunetide**

Le peptide synthétique NAPVSIPQ (NAP), plus connu sous le nom de Davunetide (AL-108), est un traitement médicamenteux délivré en intranasal. Il est actuellement en cours d'essai de phase II/III dans la prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer et de la paralysie supranucléaire progressive dans l'objectif d'améliorer les performances cognitives des patients atteints de ces maladies neuro dégénératives. Le Davunetide est un peptide formé de huit acides aminés : Asparagine – Alanine – Proline – Valine – Serine – Isoleucine – Proline – Glutamine. Ce peptide correspond à la plus petite partie active de la protéine de neuroprotection dépendante de l'activité, quant à elle beaucoup plus grande (44,45). Elle pourrait stabiliser les microtubules et améliorer la croissance des neurites, elle pourrait également réduire la production de cellules microgliales activées par le TNF- $\alpha$  (1).

Cette molécule est essentielle à la formation du cerveau, elle interagit avec la protéine alpha associée à la chromatine et le complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF. Elle régule plus de quatre cent gènes durant le développement embryonnaire (46).

Une revue qui a été publiée en 2011 par Illana Gozes, a permis de retracer les nombreux domaines dans lesquelles le Davunetide pourrait se révéler prometteur (46) :

- ➔ Des études in vitro ont montré que l'incubation en présence de NAP réduisait la phosphorylation de la protéine Tau. Cela a conduit à des évaluations in vivo de la protection des NAP contre les tauopathies comme la maladie d'Alzheimer.
- ➔ Des études in vivo ont montré que le traitement par NAP protégerait contre les conséquences graves d'une lésion cérébrale traumatique. En effet, on peut observer une récupération accrue chez des souris exposées au traitement quatre semaines après leur blessure. Ces résultats suggèrent une propriété protectrice de la plasticité neuronale et de la survie neuronale du NAP.

→ Le NAP est également en cours d'exploration et de recherche pour sa potentielle action bénéfique dans le syndrome d'alcoolisme fœtal, l'épilepsie ou encore la protection rétinienne par son effet neuro-immunomodulateur.

La protéine de neuroprotection dépendante de l'activité est essentielle dans le neurodéveloppement notamment pour une plasticité neuronale optimale. Ces deux facteurs étant possiblement altérés dans la schizophrénie, cette protéine a été identifiée comme une cible thérapeutique dans cette maladie. En 2013, un essai de phase III par Javitt et al. a été publié sur les effets du Davunetide chez des patients souffrant de schizophrénie. Il s'agissait de la première étude clinique dans la schizophrénie (47). L'objectif de cette étude pilote sur le nouveau peptide neurotrophique était, plus précisément, d'évaluer les effets du Davunetide sur la cognition dans la schizophrénie. Le traitement devait être efficace dans au moins un domaine d'une batterie neuropsychologique normalisée. L'étude comprenait soixante-neuf sujets atteints de schizophrénie (quarante et un hommes et vingt-deux femmes). Quarante-deux des sujets ont reçu du Davunetide par voie intra nasale à l'une de deux doses différentes : soit faible à 5mg soit élevée à 30mg (dose maximale d'essai lors des études de phase I étudiant le profil d'innocuité). En parallèle, vingt-cinq des participants ont reçu un placebo, également par voie intra nasale. Le traitement durait douze semaines et le traitement antipsychotique de fond était poursuivi pendant toute la durée de l'essai. L'essai clinique était multicentrique, comprenant sept sites au total, à double insu et à groupes parallèles randomisés. Les patients inclus étaient des patients hospitalisés ou ambulatoires, âgés de 18 à 60 ans, cliniquement stables et jugés capables de participer à des tests neurocognitifs (objectivé par le fait d'être capables d'obtenir des résultats au test de lecture pour adultes de Wechsler supérieur ou égal à 6).

La neurocognition a été évaluée à six puis à douze semaines de traitement par la batterie cognitive de consensus standardisée appelée MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery) développée par le consensus MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Deux mesures co-primaires potentielles de la cognition significative sur le plan fonctionnel ont également été incluses : le test UPSA (USCD performance-based skills assessment) développé par l'USCD (l'Université de Californie de San Diego) ainsi que l'échelle d'évaluation de la performance cognitive de la schizophrénie SCoRS (Schizophrenia Cognition Rating Scale) (48).

Concernant les résultats, il n'y avait pas de différence significative dans la modification des scores du MCCB entre le Davunetide et le placebo, et ce, dans les trois groupes de traitement ( $p = 0,45$ ). Dans le cas de l'UPSA, il y a eu un effet significatif du traitement dans les deux groupes traités par le produit actif ( $p = 0,048$ ) avec une

amélioration différentielle significative dans le groupe recevant 5 mg (différence =  $5.4 \pm 2,1$  points), mais pas dans le groupe recevant 30 mg (différence =  $3,3 \pm 2,1$  points), contre le placebo. Aucun effet significatif n'a été observé sur les scores du SCoRS.

En conclusion, les effets du Davunetide sur la cognition cotée MCCB n'étaient pas significatifs par rapport au placebo. En revanche, un effet bénéfique significatif a été détecté pour l'UPSA. La taille de l'échantillon était petite par rapport à celle des échantillons utilisés dans les études traditionnelles de phase II/III, de sorte que la capacité de détecter des changements importants pouvait être limitée (47).

### **5.1.6. Méthotrexate**

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un traitement immunosuppresseur, agent de la classe des anti-métabolites. Analogue de l'acide folique, il inhibe par compétition la dihydrofolate réductase et par conséquent inhibe la réduction de l'acide folique ainsi que la prolifération des diverses cellules tissulaires. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes ou myéloïdes. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales dites saines, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains (49).

Le méthotrexate est utilisé en tant que cytostatique dans la prise en charge de pathologies néoplasiques dont la leucémie lymphoblastique aiguë en traitement curatif de première ligne ou dans les tumeurs cérébrales en prophylaxie de la récurrence. Il est également utilisé dans la prise en charge de certaines pathologies auto-immunes dont le psoriasis sévère et invalidant de l'adulte, la polyarthrite rhumatoïde, la pseudo polyarthrite rhizomélisque, la granulomatose de Wegener, la maladie de Crohn et la sclérose en plaque (49).

Aucune étude évaluant l'efficacité de ce traitement immunosuppresseur chez les patients souffrants de schizophrénie n'a été publiée à ce jour. On retrouve cependant un protocole d'étude enregistré en février 2014 par Chaudry et al. avec une date prévue d'achèvement en décembre 2015 (50). Le but était d'établir le degré d'amélioration des symptômes positifs et négatifs, ainsi que le fonctionnement cognitif avec l'ajout du méthotrexate au traitement habituel. Il s'agissait d'une étude randomisée, à double insu et

contrôlée par placebo comprenant soixante-douze patients, de 18 à 35 ans, souffrant de schizophrénie, de trouble schizo-affectif, de psychose non spécifiée ou de trouble schizophréniforme. Les patients devaient être équilibrés avec un traitement antipsychotique de première ou seconde génération, inchangé depuis plus de quatre mois en amont de l'étude. Des évaluations cliniques régulières devaient être effectuées avec les échelles positives et négatives de la PANSS, l'impression clinique globale (Clinical Global Impression (CGI)), l'évaluation globale du fonctionnement (Global Assessment of Functioning (GAF)), l'échelle de fonctionnement social (Social Functioning Scale (SFS)) et l'échelle de qualité de vie (Quality of Life Scale (QLS)). Le traitement devait être administré à la posologie de 7,5mg per os une fois par semaine, pendant une période de trois mois, avec supplémentation systématique d'acide folique pour prévenir les carences vitaminiques, à la posologie de 5mg par jour six jour sur sept, exempté le jour d'administration de methotrexate. Comme il s'agissait d'une étude préliminaire, un niveau de signification moins élevé a été établi afin de ne pas rater un effet prometteur plutôt que d'être trop préoccupés par les faux positifs (50). Cependant, à ce jour, les résultats n'ont malheureusement toujours pas été publiés.

### ***5.1.7. Acides gras Oméga-3 : acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)***

Les acides gras (AG) sont les constituants majeurs des différentes classes de lipides que sont les triglycérides, les phospholipides, les sphingolipides et les esters de cholestérol. La nomenclature des AG repose sur le nombre d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons (51).

Ils peuvent être classés de différentes manières selon leur structure :

- En fonction de la longueur de la chaîne carbonée qui varie de quatre à plus de vingt-quatre carbones.
- En fonction de leur degré d'insaturation, c'est à dire du nombre de doubles liaisons carbone-carbone. On distingue alors les AG saturés, monoinsaturés (une double liaison) et polyinsaturés (plusieurs doubles liaisons). Le degré d'insaturation influence de manière importante le point de fusion de l'AG. Parmi les AG polyinsaturés (AGPI), il existe les AG oméga-6 ( $\omega$ 6) dont la première double-liaison C=C implique le sixième carbone et les AG oméga-3 ( $\omega$ 3) dont la première double-liaison C=C implique le troisième carbone, issues respectivement de l'acide linoléique

et de l'acide  $\alpha$ -linoléique. Ces deux AG sont indispensables pour la croissance et les fonctions physiologiques des cellules, mais non synthétisables par l'être humain. On peut ensuite convertir ces AG indispensables en AG dérivés appelés «conditionnellement indispensables» qui sont l'acide arachidonique pour les omégas-6, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) pour les omégas-3. L'ensemble des AG indispensables et conditionnellement indispensables constituent les « AG essentiels ». Notons qu'il existe d'autres AGPI issus de l'acide palmitoléique (oméga-7) et de l'acide oléique (oméga-9) dont la synthèse est toujours possible chez l'être humain (51).

Ces AG sont indispensables au maintien de la structure et de la fonction des membranes cellulaires ainsi qu'à la synthèse d'autres composés biologiques nécessaires à la fonction neuronale (51–53). De plus, ils auraient plusieurs effets anti-inflammatoires, tels que la diminution des taux sériques d'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$  et de l' IFN- $\gamma$ , ainsi que des effets neuroprotecteurs (17,54). L'utilisation concomitante d'AG essentiels et de leurs métabolites comme les prostaglandines est envisagée depuis un certain temps dans le traitement de la schizophrénie. Cette piste thérapeutique repose sur l'hypothèse de niveaux réduits d'AGPI, à savoir d'acide arachidonique, d'EPA, d'DHA et d'acide docosapentaénoïque, potentiellement dû à un métabolisme dysfonctionnel.

En 2002, Arvindakshan et al. ont étudié les effets d'une supplémentation chez trente-trois patients souffrants de schizophrénie et ce, pendant quatre mois (55). La supplémentation était constituée d'un mélange d'acide eicosapentaénoïque, d'acide docosapentaénoïque (180/120 mg) et d'antioxydants (vitamine E/C, 400 UI/500 mg), le tout pris par voie orale matin et soir. Aucun groupe placebo n'a été inclus mais les mesures avant supplémentation, après supplémentation et après élimination (définie par une durée de quatre mois après l'arrêt de la supplémentation) ont été utilisées pour évaluer le potentiel changement psychopathologique. Les évaluations ont été basées sur les échelles BPRS, PANSS et la qualité de vie (Henrich' Quality Of Life (QOL)). La psychopathologie a été améliorée après supplémentation, comparativement à avant la supplémentation, avec des scores réduits de BPRS ( $p = 0,01$ ) de PANSS totale ( $p = 0,005$ ) de PANSS générale ( $p < 0,001$ ) et de QOL ( $p = 0,012$ ). Les améliorations cliniques ont été maintenues de manière significative après élimination, définie par une durée de quatre mois après l'arrêt de la supplémentation. En parallèle, les niveaux quantitatifs d'acides gras ont été comparés à ceux de témoins, quarante-cinq volontaires sains, appariés en fonction de leur âge et de leur sexe, de leur origine ethnique, de leur mode de vie et d'habitudes alimentaires similaires. Cette stratégie limitait les potentiels biais ; on peut cependant noter un biais de

sélection lié au recrutement par annonces publicitaires. Au stade du pré-traitement, des niveaux significativement réduits d'EPA et de DHA ont été mis en évidence chez les patients, comparativement aux témoins normaux. Ces valeurs ont augmenté en post traitement, par rapport au pré traitement et par rapport aux témoins sains. La faible dose d'AGPI n'a été associée à aucun problème gastro-intestinal. Sur les trente-trois patients participant à l'étude, vingt-huit ont terminé la cure de supplémentation et d'autres sont sortis de l'étude en raison de l'odeur de poisson des gélules. Cette étude a donc permis d'évaluer l'effet clinique bénéfique d'une supplémentation d'AG oméga-3 à faible dose combinés à des antioxydants. Cependant, d'autres études doivent être menées dans le cadre d'essais contrôlés par placebo, auprès d'un groupe témoin supplémenté en acides gras seuls, chez un plus grand nombre de patients, et pour une plus longue durée de traitement (tout en contrôlant l'apport alimentaire) (55).

En 2010, Amminger et ses collaborateurs ont voulu déterminer si les niveaux d'AGPI pouvaient influencer le taux de progression d'une psychose sous seuil vers un premier épisode psychotique chez les adolescents et les jeunes adultes (56). Ils ont réalisé entre 2004 et 2007, à Vienne, un essai clinique randomisé à double insu et contrôlé par placebo. Quarante-vingt-une personnes âgées de 13 à 25 ans ont été incluses. Les critères d'inclusion étaient les suivants : présenter un risque élevé de trouble psychotique c'est à dire répondre aux critères d'au moins un des trois groupes à haut risque de trouble psychotique : symptômes psychotiques positifs atténués (groupe 1), psychose transitoire (groupe 2), antécédents familiaux de troubles psychotiques chez un parent au premier degré (groupe 3) ; et être associé à une altération du fonctionnement. La période d'intervention était de douze semaines, avec une supplémentation d'environ 1,2 g/jour d'oméga-3 per os sous forme de gélule d'huile concentrée de poisson de mer pour quarante-et-un patients. Le groupe placebo comprenant quarante personnes recevait quant à lui des gélules de formes similaires contenant de l'huile de coco. Cette intervention a ensuite été suivie d'une période de surveillance aboutissant à une durée totale de douze mois. Les évaluations ont été hebdomadaires dans un premier temps et ce, pendant quatre semaines. Puis, les quatre autres évaluations ont été programmées à la 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaines puis au 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois. Le critère de jugement principal était la transition vers un trouble psychotique. Ce dernier a été défini en utilisant les degrés d'intensité de PANSS (note de 4 pour les hallucinations, de 4 pour les idées délirantes et de 4 pour la désorganisation) et ces niveaux devaient être maintenus pendant au moins une semaine. Concernant les résultats : les troubles psychotiques sub-syndromiques de deux personnes du groupe oméga-3 (4,9 %) et de onze personnes du groupe placebo (27,5 %) avaient évolué en trouble psychotique. Le risque de transition vers un trouble psychotique était

donc significativement plus faible dans le groupe oméga-3 que dans le groupe placebo ( $P = 0,007$ ). La constatation que le traitement par AG pourrait prévenir (ou du moins retarder, la durée de l'étude n'étant que d'un an) l'apparition d'un trouble psychotique, permet d'espérer qu'il existe des alternatives aux antipsychotiques pour la phase prodromique (56).

Plus récemment, en 2019, une méta analyse de Cho et al. a été publiée afin d'actualiser l'efficacité thérapeutique des anti-inflammatoires en évaluant neuf traitements (57). Toutes les études incluses ont comparé l'efficacité de la prescription d'anti-inflammatoires en association avec des antipsychotiques par rapport à l'efficacité de la monothérapie antipsychotique. Parmi les cinquante-sept essais inclus (correspondant à quarante-huit articles publiés entre 2001 et 2017), vingt ont examiné les effets des AG oméga-3 sur un total de sept cent soixante-dix-huit patients. Onze essais ont administré de l'EPA, un essai a administré du DHA et six essais ont administré un mélange d'EPA, DHA ou acide oléique. Aucune efficacité significative du traitement n'a été observée pour les AG oméga-3 en termes de scores PANSS totaux ( $g = 0,03$  IC95 %  $-0,14$  à  $0,20$ ), positifs ( $g = 0,13$  IC95 %  $-0,28$  à  $0,55$ ) et négatifs ( $g = 0,03$  IC95 %  $-0,18$  à  $0,24$ ) (57).

A ce jour, en plus de l'hétérogénéité des résultats, on constate une hétérogénéité des méthodes thérapeutiques étudiées sous le terme générique de « supplémentation ou augmentation des AG ». Par exemple, l'ajout de différents AG (EPA ou DHA) ou d'une combinaison d'AG (EPA et DHA). De plus, plusieurs groupes de recherche ont ajouté des antioxydants au régime de traitement initialement étudié. Peu de conclusions sur ces nouvelles stratégies thérapeutiques précises peuvent donc en être déduites à ce jour (54–57).

### **5.1.8. Prénolone**

La prénolone est une hormone stéroïdienne naturellement présente dans notre corps, en particulier dans le cerveau. Elle sert de précurseur chimique à la fabrication d'autres hormones stéroïdiennes comme la DHEA et la progestérone (stéroïdes sexuels), le cortisol (glucocorticoïde) et l'aldostérone (minéralocorticoïde). Les neurostéroïdes sont des molécules endogènes avec d'importantes actions pléiotropiques mises en évidence dans les modèles animaliers. Ces actions influent sur les fonctions cérébrales essentielles avec des propriétés neuroprotectrices : la modulation des systèmes inhibiteurs et

excitateurs des neurotransmetteurs glutamatergiques et GABAergique, l'amélioration de la neurogenèse et de la myélinisation, la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénalien et la réduction des réponses apoptotiques et inflammatoires (58–60).

En 2011, Marx et ses collaborateurs ont publié une revue reprenant les preuves précliniques et cliniques émergentes, appuyant le rôle des neurostéroïdes dans la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie (59). L'accent a été mis sur la prégnénone et certains de ses métabolites à savoir : le sulfate de prégnénone et l'allopregnanolone. Plusieurs mécanismes pourraient être à l'origine d'effets thérapeutiques, notamment l'amélioration de l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA (via le métabolisme en sulfate de prégnénone) et l'atténuation de la dysrégulation des récepteurs GABA (via le métabolisme en allopregnanolone) (59). Trois essais pilotes randomisés et contrôlés faisant état de résultats initiaux encourageants ont été repris dans cet article :

- Le premier par Marx et al. en 2009 qui ont utilisé la prégnénone adjuvante chez vingt-et-un patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Une période de placebo de deux semaines (pour tous les patients) a été suivie de huit semaines de placebo ou de prégnénone, comme suit : 50 mg deux fois par jour pendant deux semaines, puis 150 mg deux fois par jour pendant deux semaines, puis 250 mg deux fois par jour pendant quatre semaines. Une amélioration significative a été retrouvée uniquement pour les symptômes négatifs tel qu'évalués par les scores SANS.
- Le second par Savitz et al. en 2010 où trente-deux patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo, prégnénone adjuvante à faible dose (100 mg par jour) ou à dose élevée (500 mg par jour) pendant huit semaines. Les symptômes négatifs (évalués par les scores SANS), la mémoire verbale (évaluée par l'échelle de mémoire logique de Wechsler) et l'attention (évaluée par une tâche d'attention visuelle soutenue) ont été significativement améliorés par rapport au placebo mais uniquement pour la dose élevée de 500mg/jour.
- Le troisième par Ritsner et al. en 2010 où cinquante-huit patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs ont été randomisés dans quatre groupes : placebo, prégnénone adjuvante à 30 mg par jour, prégnénone adjuvante à 200 mg par jour ou DHEA adjuvante à 400 mg par jour. Une diminution significative des symptômes positifs (évalués par les scores PANSS) a été retrouvée dans le groupe 30mg/jour, une amélioration mais non significative dans le groupe 200mg/jour et absence d'amélioration dans le groupe DHEA.

Bien que les résultats de ces essais pilotes soient encourageants, il s'agit de données préliminaires compte tenu de la taille limitée des échantillons. Il était nécessaire à ce stade d'étudier la prégnénone dans des cohortes plus importantes pour l'envisager comme candidat thérapeutique (59).

En 2014, Ritsner et al. ont voulu tester l'efficacité et l'innocuité de la prégnénone chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo affectifs d'apparition récente (60). Il s'agit d'un essai clinique à double insu, randomisé et contrôlé versus placebo, de huit semaines, mené entre 2008 et 2011. Soixante patients de 18 à 40 ans qui répondaient aux critères du DSM-IV depuis moins de cinq ans ont été inclus. Ces derniers devaient présenter une réponse sous-optimale aux antipsychotiques avec des symptômes positifs persistants (hallucinations, idées délirantes ou troubles de la pensée) après au moins six semaines consécutives de traitement ; et un faible niveau de fonctionnement au cours des deux dernières années. Les principaux critères d'exclusion comprenaient : une condition médicale instable, toute maladie médicale ou neurologique importante, la grossesse et le traitement par tout stéroïde ou supplément hormonal. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir soit de la prégnénone (50mg/jour), soit un placebo, ajouté aux antipsychotiques. La prégnénone adjuvante a donc réduit de façon significative les scores de l'échelle négative PANSS ( $P = 0,0017$ ) en particulier le retrait social émotionnel et apathique avec une ampleur modérée des effets. De même, la prégnénone a réduit de manière significative les scores SANS totaux ( $P = 0.003$ ) par rapport au placebo en particulier sur l'effet émoussé, l'avolition et l'anhédonie (effet d'ampleur modéré également). La prégnénone a été bien tolérée avec des évaluations de l'innocuité qui ont été répétées toutes les deux semaines pendant toute la durée de l'étude, en plus des évaluations cliniques régulières. L'effet potentiel de la prégnénone adjuvante sur les symptômes négatifs peut donc présenter un intérêt clinique non négligeable. Les limites de cette étude comprennent la courte durée de celle-ci mais également l'absence de précision concernant les traitements antipsychotiques initiaux ce qui constitue un biais supplémentaire (60).

En 2019, une méta analyse de Cho et al. a été publiée (57). Cette dernière a étudié neuf traitements dont la prégnénone et a inclus quarante-huit articles dont quatre sur la prégnénone en traitement adjuvant. Pour un total de cent-un patient, cette dernière s'est révélée plus efficace que la monothérapie antipsychotique pour réduire les scores totaux des PANSS ( $g = 0,52$ , IC à 95 %  $= [0,05, 0,99]$ ), mais son effet sur les scores positifs ( $g =$

0,17, IC à 95 % =[-0,19, 0,54]) et négatifs ( $g = 0,09$ , IC à 95 % =[0,27, 0,46]) était non significatif (57).

### **5.1.9. Œstrogènes**

Les œstrogènes font parties des hormones stéroïdiennes sexuelles avec les androgènes et la progestérone. Elles sont produites principalement par les gonades (ovaires ou testicules) et par le placenta. Il existe trois types d'œstrogènes naturels : l'oestradiol, l'estriol et l'estrone, toutes synthétisées à partir du cholestérol. Ces hormones jouent un rôle central dans la reproduction, le contrôle du cycle menstruel chez la femme, dans le développement des caractères sexuels secondaires féminins ainsi que dans le développement osseux. A ce jour, le 17- $\beta$  estradiol de synthèse (chimiquement identique à l'estradiol endogène humain), est indiqué chez les femmes ménopausées pour soulager les symptômes climateriques et pour prévenir l'ostéoporose (61,62).

Certains chercheurs se sont intéressés à l'intérêt thérapeutique des oestrogènes dans la prise en charge de la schizophrénie. En effet, les œstrogènes et en particulier le 17 $\beta$ -estradiol, possèderaient des propriétés légèrement anti-inflammatoires en réduisant les taux de TNF- $\alpha$  et de monoxyde d'azote en plus d'autres actions telles que la réduction du stress antioxydant, l'homéostasie du glucose et la neurotransmission dopaminergique (17,54,63).

Une méta-analyse conduite par Sommer et al. en 2014 a évalué l'efficacité de différents agents anti-inflammatoires, en complément d'un traitement standard, sur la diminution des symptômes psychotiques (17). Cette méta-analyse a inclus vingt-six études contrôlées, randomisées et à double insu, dont sept étudiant les œstrogènes. Les patients inclus souffraient de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble schizophréniforme et la principale mesure d'évaluation était la variation moyenne du score de la PANSS totale ou de l'échelle BPRS. Parmi les sept essais évaluant le traitement par œstrogènes, six administraient de l'oestradiol, pour un de l'oestrone et six portaient exclusivement sur les femmes, pour un qui n'incluait que les hommes. Les posologies testées allaient de 0,05mg par jour à 2mg par jour, en fonction des différents essais. Concernant les résultats, une taille d'effet moyenne de 0,51 a été obtenue après retrait d'une valeur considérée comme aberrante, ce qui était significatif (IC 95% 0,043 à 0,972). A savoir que la taille d'effet la plus faible a été obtenue dans l'étude avec les hommes et

dans celle utilisant l'oestrone, cela amenant à une optimisation de l'homogénéité des résultats si exclusion des résultats de ces deux études (17).

Deux autres méta-analyses évaluant l'efficacité thérapeutique des œstrogènes chez les patients souffrant de troubles psychotiques ont été publiées en 2019 :

- ➔ La première par Cho et al. (57) : sur les cinquante-sept essais cliniques inclus dans l'article, huit ont évalué les effets des œstrogènes chez trois cent quarante-deux femmes atteintes de schizophrénie. Les résultats ont démontré l'efficacité supérieure des œstrogènes dans la réduction des scores PANSS totaux (IC 95 % 0,13 à 0,81), positifs (IC 95% 0,02 à 0,64) et négatifs (IC 95 % 0,11 à 0,69) et ce, avec une hétérogénéité des résultats restant modérée.
- ➔ La seconde par Cakiçi et al. (54) : sur les cinquante-six études incluses, onze ont administré des œstrogènes et plus précisément de l'oestradiol pour quatre d'entre eux, des œstrogènes conjugués pour deux autres et du raloxifène (un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) pour les cinq derniers. Les posologies variaient de 0,05mg par jour à 2mg par jour et les doses de raloxifène variaient de 60mg à 120mg par jour. Neuf études portaient sur des femmes et les deux autres portaient exclusivement sur des hommes. Concernant les résultats, une taille d'effet moyenne de 0,57 a été obtenue, ce qui était significatif, après retrait d'une valeur considérée comme aberrante (IC95% 0,25 à 0,90 ; p = 0,001).

Ces trois méta-analyses concordent concernant l'efficacité thérapeutique des œstrogènes dans la prise en charge de la schizophrénie. Cependant d'autres essais cliniques à plus grande échelle seraient intéressants, avec un traitement antipsychotique bien défini afin de limiter certains biais et un meilleur contrôle des facteurs de confusion liés à l'âge ou au genre (17,54,57).

## **5.2. Indications thérapeutiques**

### **5.2.1. Généralités**

Ces traitements initialement connus et conçus pour leurs actions anti-inflammatoires, sont innovateurs dans la prise en charge de la schizophrénie. Ils font l'objet de nombreuses études dans ces nouvelles indications potentielles mais n'ont jamais été

testés en administration exclusive à ce jour, pour des raisons éthiques. Comme il a été précisé en 1996 dans la déclaration d'Helsinki, l'utilisation d'un placebo seul est possible seulement s'il n'existe pas d'autre méthode thérapeutique éprouvée (64). De plus, l'intérêt thérapeutique des traitements anti-inflammatoires dans la prise en charge de la schizophrénie s'appuie sur le modèle physiopathologique neuro-inflammatoire de la pathologie et non sur la base d'observations cliniques mettant en évidence leur efficacité sur les symptômes psychotiques. On ne peut donc pas mettre en place des essais cliniques sans traitement de référence associé, car cela pourrait représenter une perte de chance pour les patients concernés. Afin d'illustrer ces propos nous pouvons prendre certains contre-exemples de traitements psychotropes découverts de manière inopinée, sans traitement psychiatrique de référence associé, dans un contexte clinique particulier. On retrouve bien sûr les neuroleptiques initialement utilisés comme anesthésiants, le lithium initialement préconisé dans le traitement de la goutte et dont on a découvert des propriétés thymorégulatrices. Ou encore l'iproniazide qui était initialement utilisée comme traitement anti-tuberculeux et dont on a découvert des propriétés anti-dépressives devant l'identification de virages maniaques et qui s'est, par la suite, révélé être un puissant antidépresseur de type inhibiteur de la monoamine oxydase.

L'efficacité des traitements émanant du modèle neuro-inflammatoire a donc été évaluée en tant que traitement adjuvant associé à un traitement antipsychotique de référence lors d'essais dont la majorité sont contrôlés et randomisés. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation internationale ou nationale détaillant leurs indications dans la prise en charge thérapeutique usuelle ni en tant que traitement symptomatologique ni en tant que traitement de fond (65). Davantage d'études sur ces différents traitements sont nécessaires afin d'affiner et d'étayer leur place potentielle dans la stratégie thérapeutique. On peut néanmoins relever plusieurs indications qui semblent intéressantes à la vue des différents résultats, comme traitement curatif adjuvant ou comme traitement préventif.

### ***5.2.2. Traitement adjuvant***

Un produit adjuvant est défini selon le dictionnaire par « un médicament ou traitement qui renforce ou complète les effets de la médication principale » (66). Ce terme est initialement employé dans le domaine de la cancérologie pour définir la place d'une chimiothérapie ou une radiothérapie dans la stratégie thérapeutique du cancer. Il peut potentialiser l'action du traitement initial ou le compléter en agissant sur des symptômes

peu ou non soulagés par ce dernier. Dans le cas de la schizophrénie cela permettrait d'agir, par exemple, sur la symptomatologie négative. Il existe plusieurs types de symptômes négatifs qui peuvent impacter sur le retentissement fonctionnel de la maladie et qui sont difficilement pris en charge à ce jour, car peu accessibles aux thérapeutiques médicamenteuses actuelles. On distingue les symptômes négatifs dits **primaires** qui traduisent un appauvrissement de la vie psychique et qui font partie des critères diagnostiques (5). Ils correspondent sur le plan affectif à un émoussement des affects, sur le plan cognitif à une pauvreté du discours et au niveau comportemental à un apragmatisme, une aboulie et un retrait social. Les symptômes négatifs dits **secondaires**, quant à eux, peuvent survenir comme une conséquence des manifestations de la maladie elle-même, ou des traitements (ce qui correspond à la iatrogénie des antipsychotiques).

Parmi les traitements que nous avons étudiés, on peut évoquer dans ces indications :

- La minocycline, pour laquelle on a retrouvé des résultats intéressants, notamment en association avec la rispéridone, avec une amélioration clinique des symptômes négatifs ainsi que des déficits attentionnels (21,32). Ces deux études étaient ciblées sur des phases précoces de la schizophrénie et donc l'efficacité thérapeutique concernerait majoritairement les symptômes négatifs primaires (21,32).
- La N-acétylcystéine, comme adjuvant à la rispéridone également. On a retrouvé des améliorations significatives de la symptomatologie négative (36).
- La prégénolone, pour laquelle on a retrouvé une amélioration significative des symptômes négatifs, de la mémoire verbale et de l'attention sur différentes études. Cependant, les essais étaient basés sur des posologies très différentes, il est donc difficile de comparer les résultats entre eux (59,60).

### **5.2.3. Traitement préventif**

Il existe différentes sortes et différents niveaux de traitements préventifs. Pour commencer, la prévention **primaire** qui a pour objectif d'agir en amont de la maladie, afin d'éviter son apparition en agissant sur les facteurs de risque modifiables de la schizophrénie. Puis, la prévention **secondaire** qui intervient à un stade précoce de l'évolution de la maladie afin d'éviter qu'elle se développe, qu'elle s'aggrave et de lutter

contre son retentissement fonctionnel. Pour finir, il existe la prévention **tertiaire** qui permet quant à elle de lutter contre les complications de la maladie (5).

A chaque étape, les traitements immuno-modulateurs pourraient donc avoir leur place afin de diminuer le niveau de neuro-inflammation. Parmi les traitements que nous avons étudiés, on peut évoquer dans ces indications :

- Les oméga 3 en prévention primaire et secondaire, lors de la phase prodromique. Le traitement pourrait prévenir ou du moins retarder l'apparition d'un trouble psychotique (56). Les oméga 3 pourraient avoir un intérêt en prévention tertiaire également, en adjuvant du traitement antipsychotique, afin de prévenir la détérioration cognitive (67).
- Le davunétide en prévention secondaire et tertiaire, les études suggérant une protection de la plasticité neuronale et de la survie neuronale avec une amélioration des fonctions cognitives (46,47).

#### **5.2.4. Traitement individualisé**

L'objectif serait d'aller vers une prise en charge personnalisée à l'aide d'une stratégie thérapeutique individualisée, afin d'optimiser la balance bénéfique / risque. Les recommandations seraient donc à adapter, à chaque patient, en fonction du stade de la maladie (phase précoce ou phase de décompensation par exemple), en fonction de la symptomatologie (une désorganisation psychomotrice au premier plan ou d'avantage une symptomatologie négative) et selon le profil inflammatoire et cytokinique du patient. Bien que la recherche ne soit pas assez avancée à ce jour pour formuler des recommandations définitives sur la base de la littérature disponible, des progrès ont été réalisés dans le domaine de la médecine personnalisée. La possibilité d'identifier des patients présentant des niveaux élevés de biomarqueurs spécifiques tels que l'IL-6, ou des polymorphismes génétiques des cytokines, pourrait orienter vers une immunothérapie personnalisée. Il faudrait pouvoir caractériser des sous-groupes de patients en fonction des marqueurs biologiques et du profil inflammatoire, avec un agent ayant le potentiel de renverser une anomalie connue de ces marqueurs (28).

## **6. Limites des études**

Pour rappel, il existe des conditions nécessaires et indispensables à la commercialisation d'un nouveau traitement : la validité interne des études cliniques c'est-à-dire leur fiabilité, la validité externe c'est-à-dire leur applicabilité, la tolérance du traitement ainsi que la pertinence clinique dans la stratégie thérapeutique.

### **6.1. Limites des méta-analyses**

Plusieurs méta-analyses et revues de la littérature qui comparent les résultats des nombreuses études ont été retrouvées. On peut distinguer deux types de méta-analyses :

- Celles qui comparent les résultats d'un même type de traitement comme Sommer en 2012 ou Nitta en 2013 sur les AINS (1,7).
- Celles qui comparent l'efficacité de différents types de traitements émanant du modèle neuro-inflammatoire de la schizophrénie, comme Cakici et al. en 2019 qui ont étudié seize traitements en incluant cinquante-six études (54) ou bien Cho et al. en 2019 qui ont étudié neuf traitements en incluant cinquante-sept essais thérapeutiques (57). On peut citer également la revue de la littérature de Sommer et al. en 2014 (17) ou encore celle publiée par Keller et al. en avril 2013 (58).

Cette seconde catégorie de méta-analyse a été envisagée afin de faire une mise à jour des connaissances, devant le nombre important d'études cliniques sur un même projet thérapeutique. Ces nouvelles thérapeutiques médicamenteuses appartiennent à différentes classes mais elles s'appuient toutes sur le même modèle neuro-immuno-inflammatoire de la schizophrénie. Cependant, du fait de l'hétérogénéité des études, la pertinence des méta-analyses ou des revues systématiques prenant en compte les différents types de traitements peut être remise en question. Devant ces résultats hétérogènes voire discordants, des analyses en sous-groupe pourraient se rendre utiles voire nécessaires (54,57).

## **6.2. Hétérogénéités des protocoles et des méthodes thérapeutiques**

On observe plusieurs niveaux de différences méthodologiques entre les études cette hétérogénéité pouvant expliquer des résultats discordants.

Premièrement, on constate des nombres de patients inclus très variables. Satogami et al. ont publié une étude en 2017 sur les omégas 3 comprenant trente patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif (67) ; Ritsner et al. ont publié en 2014 une étude sur la prégnénolone incluant le double de patients à savoir soixante patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif (60) ; pendant que Liu et al. la même année publiaient une étude sur la minocycline incluant le triple à savoir quatre-vingt-deux patients (21).

On note également des durées d'exposition aux traitements très variable. En se focalisant sur les essais cliniques étudiant la N-acétylcystéine par exemple, l'étude publiée par Farokhnia et al. en 2013 évaluait l'effet du traitement pendant huit semaines (36), et l'étude publiée par Berk et al. en 2008 avait une durée d'exposition triple, à savoir vingt-quatre semaines (37).

En outre, on relève que les antipsychotiques associés (correspondant aux traitements de référence) divergent et que leurs posologies ne sont pas standardisées. On peut citer l'étude de Chaudry et al. en 2012 qui ne précisait même pas le type d'antipsychotique associé (32), à l'opposé de celle de Berck et al. en 2008 qui incluait de nombreux antipsychotiques différents, tout en le précisant : la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole ou encore la quétiapine (37). Pour certaines études qui précisaient quant à elles, au sein de leurs critères d'inclusion, un type d'antipsychotique unique, comme pour Farokhnia et al. en 2013 (36), Liu et al. en 2014 (21) et Zhang et al. en 2018 (33), qui n'incluaient que des patients sous risperdal ; la posologie restait quant à elle variable, à savoir de 3 à 6 mg. Cela pourrait fausser les résultats finaux en étant à l'origine de biais de confusion, ou biaiser les effets thérapeutiques, ou encore modifier les interactions médicamenteuses.

### 6.3. Description des biais potentiels

Concernant les essais thérapeutiques, il existe trois principaux types de biais que nous pouvons détailler ci-dessous :

- Les biais de **sélection**. Ils comprennent les biais de recrutement qui peuvent amener à une perte de la comparabilité initiale des groupes, d'où la nécessité d'une randomisation. Ils comprennent également les biais dits « de perdus de vue », qui ne sont que peu présents dans les analyses présentées ci-dessus, car les durées d'exposition sont relativement faibles. Ils comprennent pour finir les biais dits « effet-centre », présents dans toute étude monocentrique. Les essais étudiés ont été assez variés sur ce sujet, avec plusieurs essais multicentriques. On retrouve par exemple un essai sur le davunétide avec sept sites (47), un essai sur le NAC avec trois hôpitaux universitaires en Iran (36) ou encore un essai sur le NAC avec deux sites (Australie et Suisse) (37).
- Les biais de **classement**. Ils comprennent notamment les biais d'évaluation ou de mesure. Le critère de jugement principal étant la plus part du temps des échelles d'hétéro-évaluation évaluant la symptomatologie clinique (comme la PANSS, la SANS ou la BPRS par exemple), il ne s'agit pas de critères objectifs contrairement à la mesure de la pression artérielle ou bien du taux de glycémie veineuse. Cependant, il s'agit de critères d'évaluation de qualité car ils sont reproductibles, standardisés et validés.
- Les biais de **confusion**. Ils comprennent notamment l'effet placebo du traitement, les effets non médicamenteux de la prise en charge ou encore l'évolution naturelle de la maladie (ce qui reste peu probable ici concernant des patients souffrant de schizophrénie). Les essais thérapeutiques sont contrôlés et randomisés ce qui permet de lutter efficacement contre ces facteurs de confusion.

Concernant les méta-analyses, il existe ce que l'on appelle des biais de **publication**. En effet, les essais thérapeutiques qui retrouvent des différences significatives ont plus de chance d'être publiés que les études n'ayant pas démontré le bénéfice d'une molécule. Par conséquent, les données négatives auront tendance à être omises. Ce type de biais reste compliqué à évaluer en pratique.

## **6.4. Peu de données sur le profil de tolérance**

Pour chaque traitement étudié, les auteurs des différents essais cliniques rapportent globalement une « très bonne tolérance » mais sans détailler ni donner de chiffres précis sur les effets secondaires pour étayer leurs propos. On le voit notamment dans les méta-analyses qui évoquent l'absence de données méta-analysables concernant l'innocuité des différents traitements (1,7,68).

Il s'agit de traitements déjà commercialisés mais possédant des autorisations de mise sur le marché (AMM) dans d'autres contextes cliniques, avec des indications thérapeutiques et des posologies différentes. On retient deux exceptions à cela :

- Le davunétide qui est un traitement en phase de recherche encore actuellement.
- La prégnénolone qui était un complément alimentaire à visée anti-âge commercialisé sans AMM et dont la mise sur le marché a été suspendue dans un second temps en 2006 par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (aujourd'hui nommée l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)). L'évaluation de la tolérance avait été jugée insuffisante avec une absence de données sur la balance bénéfiques / risques (69).

Hormis ces deux traitements, la tolérance de tous les autres traitements avait été, par définition, déjà étudiée et évaluée en amont. La plupart des essais cliniques que nous avons étudiés se sont appuyés sur cette tolérance jugée correcte et s'en sont satisfait, sans amener d'éléments nouveaux. Par exemple, Chaudhry et al. en 2012 ont décrit la minocycline comme étant jusqu'à présent bien tolérée dans la prise en charge de l'acné et de la polyarthrite rhumatoïde, mais cela ne veut pas dire qu'il en sera de même dans la prise en charge de la schizophrénie (32). En effet, le rapport bénéfices / risques d'un traitement n'est pas comparable lors que l'on modifie tout le contexte clinique et sa délivrance (l'indication thérapeutique, les posologies, le type de patients concernés etc). De surcroît, la tolérance avait été jusqu'à présent étudiée pour les traitements en délivrance unique et non en association avec des antipsychotiques, il serait donc intéressant d'éliminer les potentielles nouvelles interactions médicamenteuses.

Pour ce qui est de l'action anti inflammatoire des antipsychotiques de seconde génération : le profil de tolérance de ces traitements est quant à lui déjà connu et le type de patients, les indications et les posologies restent inchangés.

## **6.5. Durées d'exposition relativement courtes**

Le critère de jugement principal de ces différents essais thérapeutiques de supériorité est toujours lié à l'objectif clinique, cela permettant d'augmenter la validité interne ainsi que la pertinence clinique. Il est en effet difficile d'utiliser un critère de jugement principal intermédiaire dans une étude de prise en charge de la schizophrénie. Un critère intermédiaire, ou dit de substitution, est classiquement une mesure simple dont on suppose qu'elle est liée à l'effet thérapeutique recherché comme un dosage biologique (par exemple : glycémie, CRP, taux de leucocytes) ou une constante clinique (par exemple : pression artérielle, fréquence cardiaque). Cependant, cela n'est pas applicable quand on recherche une efficacité thérapeutique sur une symptomatologie psychotique. Il est donc indispensable d'avoir des études prospectives plus longues, plus complexes, sur plusieurs mois voire plusieurs années, afin d'évaluer un impact clinique pertinent.

Or, la limite en commun retrouvée dans les différents essais cliniques étudiés et la plus facilement mise en exergue par leurs auteurs, est la suivante : une durée d'exposition relativement courte. On peut citer pour la majorité des essais, entre *huit semaines* (32,36,60) et *douze semaines* (33,47,56) d'exposition, ou exceptionnellement *vingt-quatre semaines* lors de l'étude sur la N-actéylcystéine publiée par Berk et al. en 2008 (37), ce qui reste relativement faible dans ce type de recherches thérapeutiques. En effet, on ne peut prédire ni le maintien de l'effet thérapeutique, ni la iatrogénie au long court. D'autant plus que certains types de traitements, le célécoxib par exemple, peuvent présenter des effets indésirables graves au long cours comme des affections gastro-intestinales (39), qui pourraient faire basculer la balance bénéfices / risques. La cinétique ultérieure de l'efficacité et de la tolérance est donc inconnue à ce stade.

## **7. Discussion**

### **7.1. Synthèse générale**

Cette revue de la littérature avait pour objectif d'identifier les stratégies thérapeutiques innovantes qui émanent du modèle neuro-immuno-inflammatoire de la schizophrénie.

Pour répondre à cette question, nous nous sommes focalisés dans un premier temps sur les antipsychotiques, qui ont déjà une AMM dans le traitement de la schizophrénie. Des études ont testé l'hypothèse selon laquelle les antipsychotiques pouvaient avoir un effet immunomodulateur. Dans cette catégorie, seule l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération a été mise en évidence et plus précisément celle de l'aripiprazole et de la rispéridone (23–25). Une piste thérapeutique serait d'adapter les modalités de prescription de ces traitements déjà prescrits en première intention, sur la base de leurs actions sur le statut inflammatoire. On retrouve cependant peu d'études qui ciblent uniquement la relation entre antipsychotiques et inflammation à ce jour. Il serait intéressant de poursuivre les recherches pour affiner les stratégies médicamenteuses et optimiser leur rapport bénéfices / risques.

Dans un second temps, nous avons passé en revue les traitements ciblant les voies moléculaires impliquées dans les mécanismes inflammatoires mais actuellement indiqués et prescrits dans d'autres pathologies que la schizophrénie. Parmi les traitements les plus prometteurs de cette catégorie on retrouve : la minocycline (21,32,33,54), le célécoxib (1,7,40), la NAC (17,35–37,54), les oestrogènes (17,54,57) et l'acide acétylsalicylique (1,7,43,54). Les recherches qui ciblent ces traitements apportent des preuves préliminaires de l'efficacité de ces agents anti-inflammatoires sur la sévérité des symptômes des patients souffrant de schizophrénie. Ces traitements pourraient donc être des candidats thérapeutiques. On retrouve des résultats intéressants pour la prégénolone et son efficacité préférentielle sur les symptômes négatifs, mais il n'y a pas de posologie efficace prédéfinie (59,60). Concernant les AG oméga-3, peu de conclusions peuvent être émises à ce jour devant l'hétérogénéité des protocoles étudiés (55–57). Ils ont en revanche un profil de tolérance satisfaisant et pourraient être une alternative lors de la phase prodromique. Le davunétide a été proposé pour ses bénéfices dans le domaine cognitif.

Néanmoins, il a davantage été étudié dans la prise en charge des pathologies neurologiques que dans la schizophrénie (46,47). Concernant le méthotrexate, il n'existe pas de données publiées sur son efficacité à ce jour (50).

Les articles les plus récents, notamment ceux publiés en 2019 (54,57) et 2020 (28), sont des revues et des méta analyses qui étayent ces résultats.

## ***7.2. Limites de la recherche bibliographie***

Une revue de la littérature narrative a été envisagée afin de répondre de manière la plus adéquate à la problématique établie. L'objectif était d'avoir un aperçu des connaissances scientifiques sur le sujet et sur les potentielles modifications thérapeutiques qui pourraient en découler en pratique. Pour cela il a fallu identifier, rassembler et synthétiser les publications scientifiques afin d'avoir une vue d'ensemble, mais sans que notre recherche bibliographique soit exhaustive et standardisée (70). Nous n'avons donc pas effectué une revue de la littérature de type systématique qui doit respecter les critères de Mulrow (71). En effet, les critères d'inclusion et d'exclusion auraient pu être plus précis afin d'éviter les biais. Et les résultats ne sont pas standardisés ni détaillés, contrairement à une méta-analyse.

Les choix des mots clés aurait pu être plus fournis afin d'inclure des articles qui étudient l'inflammation et le système immunitaire de manière plus élargie. En effet, parmi les articles sélectionnés, les immunosuppresseurs autres que le méthotrexate n'ont pas été analysés.

Les données issues des études identifiées par notre recherche ne permettent le plus souvent pas de conclure sur l'intérêt thérapeutique des molécules testées. Il faudrait plus de données cliniques récentes, et il serait nécessaire d'avoir les résultats d'essais contrôlés et randomisés pour chaque traitement avec des durées d'expositions plus longues pour optimiser l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance. Ces informations sont indispensables avant d'envisager des modifications d'AMM et, in fine, une modification des pratiques de prescription.

### ***7.3. Élargir les cibles thérapeutiques potentielles au système immunitaire***

La compréhension actuelle de l'association entre l'inflammation et le risque de développement du trouble psychotique permet de nouvelles approches pour le traitement et la prévention. Cependant, les stratégies thérapeutiques innovantes et très prometteuses, abordées lors de ce travail, ciblent uniquement les voies moléculaires des mécanismes inflammatoires. Les recherches sur les cibles thérapeutiques potentielles pourraient bénéficier d'un élargissement à d'autres champs d'investigation concernant le système immunitaire. D'une part, il faudrait s'appuyer sur les travaux de recherche visant à identifier les gènes impliqués dans les mécanismes immunitaires ; d'autre part, des essais thérapeutiques pourraient être envisagés pour tester l'intérêt des traitements immunomodulateurs à type d'anticorps monoclonaux ou encore d'échanges plasmatiques. L'objectif thérapeutique serait d'agir simultanément sur l'inflammation chronique et sur le dysfonctionnement immunitaire. Toutefois, afin d'optimiser la balance bénéfique/risque, les effets secondaires de cette catégorie de traitements seront à prendre en compte et à anticiper (14).

### ***7.4. Questionnements et perspectives***

Les processus inflammatoires chroniques concernent-ils l'ensemble des troubles actuellement regroupés dans la catégorie diagnostique des schizophrénies ? Où seraient-ils impliqués uniquement dans certaines sous catégories de schizophrénie qui restent à caractériser ? Nous n'avons pas les réponses à ces questions à ce jour mais elles sont indispensables afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques, de personnaliser l'approche thérapeutique et d'optimiser le rapport bénéfice / risque. Dans ce sens, il serait intéressant de pouvoir identifier le statut immuno-inflammatoire biologique du patient. Cela permettrait d'introduire des traitements anti-inflammatoires adjuvants sur la base de biomarqueurs pertinents.

D'autres questionnements plus larges et transnosographiques amènent à réflexion. De nombreux patients souffrant de schizophrénie présentent des tableaux cliniques

atypiques avec des syndromes mêlant des symptômes de plusieurs pathologies. Prenons comme exemple les troubles schizo-affectifs qu'il est parfois difficile en pratique de distinguer des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques. Serait-il pertinent de regrouper les patients selon leur profil clinico-biologique et en fonction de leurs facteurs de stress ou d'expositions en commun plutôt qu'en fonction d'un diagnostic catégoriel exclusivement basé sur des symptômes cliniques à l'instant t ?

## **7.5. Conclusion**

La prise en charge de la schizophrénie est un problème majeur de santé publique. Mieux comprendre le rôle du système immunitaire, et l'impact potentiel d'une inflammation chronique de bas grade systémique et neurologique, pourrait être un changement de paradigme pour la psychiatrie que certains renomment déjà « l'immunopsychiatrie ».

La recherche thérapeutique est en plein essor, donnons-nous rendez-vous dans quelques années.

## 8. Références bibliographiques

1. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):414-9.
2. Llorca PM. La schizophrénie. *Encyclopédie Orphanet*. 2004 [Internet] <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf>. (page consultée le 18/05/2020)
3. Müller N, Myint A-M, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;42:146-53.
4. Guelfi JD, Rouillon F. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. Introduction. In: *Manuel de psychiatrie 3ème édition*. Elsevier Masson. 2017.
5. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). *Référentiel de psychiatrie et addictologie : psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 2016.
6. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry*. 2017;7(2):e1024.
7. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1230-41.
8. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):292-9.
9. Leza JC, García-Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:612-26.
10. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;132(1):96-110.
11. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir. [Internet]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-14.php> (page consultée le 04/03/2019)
12. Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications. *Mol Neuropsychiatry*. 2016;2(1):1-14.
13. Pezel Théo. Réussite à la LCA. Estem-Vuibert. 2016.

14. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258-70.
15. Torrey EF, Peterson MR. The viral hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1976;2(1):136-46.
16. Torrey EF, Peterson MR. Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet*. 1973;2(7819):22-4.
17. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):181-91.
18. Dalmas E. Une nouvelle mission pour l'IL-33: L'élagage synaptique. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(11):913-5.
19. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-82.
20. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. 2017;47(13):2229-37.
21. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014;153(1-3):169-76.
22. Horváth S, Mirnics K. Immune System Disturbances in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):316-23.
23. Tourjman V, Koué M-È, Kouassi E, Potvin S. In vivo : immunomodulatory effects of antipsychotics on inflammatory mediators: A review. *ABB*. 2012;03(04):551-65.
24. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):353-9.
25. Juncal-Ruiz M, Riesco-Dávila L, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Ramírez-Bonilla M, Ocejó-Viñals JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effect of aripiprazole and risperidone in 75 drug-naïve first episode psychosis individuals: A 3 months randomized study. *Schizophr Res*. 2018;202:226-33.
26. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):204-13.
27. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Clozapine - Synthèse. [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/4016/clozapine/> (page consultée le 24/01/2020)
28. Pandurangi AK, Buckley PF. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:227-44.

29. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Mynocine - Synthèse [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/mynocine\\_100\\_mg\\_gel-11407.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/mynocine_100_mg_gel-11407.htm) (page consultée le 10/05/2019)
30. Haute autorité de santé (HAS). Mestacine-Mynocine. Commission de la transparence; 2010. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/mestacine\\_mynocine\\_-\\_ct-8347.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/mestacine_mynocine_-_ct-8347.pdf) (page consultée le 10/05/2019)
31. Société canadienne de la sclérose en plaque. Fiche de renseignements sur la minocycline. [Internet]. Disponible sur: <https://mssociety.ca/uploads/files/minocycline-fact-sheet-fr-new.pdf> (page consultée le 10/05/2019)
32. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2012;26(9):1185-93.
33. Zhang L, Zheng H, Wu R, Zhu F, Kosten TR, Zhang X-Y, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;85:69-76.
34. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Acétylcystéine - Synthèse. [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/148/acetilcysteine/> (page consultée le 26/05/2019)
35. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(3):167-77.
36. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani M-R, Hosseini S-M-R, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):185-92.
37. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):361-8.
38. Cox D, Chan MK, Bahn S. The potential of immune biomarkers to advance personalized medicine approaches for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2015;203(5):393-9.
39. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Célécoxib- Synthèse. [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/18930/celecoxib/> (page consultée le 07/07/2019)
40. Zheng W, Cai D-B, Yang X-H, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017;92:139-46.
41. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Acide acétylsalicylique - Synthèse [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/substances/20/acide\\_acetylsalicylique/](https://www.vidal.fr/substances/20/acide_acetylsalicylique/) (page consultée le 18/08/2019)

42. Haute autorité de santé (HAS). Acide acétylsalicylique. Commission de la transparence; 2016. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15433\\_ASPEGIC\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15433.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15433_ASPEGIC_PIS_RI_Avis2_CT15433.pdf) (page consultée le 18/08/2019)
43. Laan W, Grobbee DE, Selten J-P, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant Aspirin Therapy Reduces Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(05):520-7.
44. Orphanet: Davunétide [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=218405](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=218405) (page consultée le 02/10/2019)
45. TROQUIER-PERICOU Laetitia. Approche d'immunothérapie dans un modèle murin de pathologie Tau. Thèse de doctorat en neurosciences. Université de Lille 2; 2011.
46. Gozes I. NAP (davunetide) provides functional and structural neuroprotection. *Curr Pharm Des*. 2011;17(10):1040-4.
47. Javitt DC, Buchanan RW, Keefe RSE, Kern R, McMahon RP, Green MF, et al. Effect of the neuroprotective peptide davunetide (AL-108) on cognition and functional capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;136(1-3):25-31.
48. FRISCH Céline. L'évolution des essais cliniques de phase 2 : "les preuves de concept" en schizophrénie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine; 2014[Internet]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2014\\_FRISCH\\_CELINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_FRISCH_CELINE.pdf) (page consultée le 08/10/2019)
49. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Méthotrexate - Synthèse. [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>
50. Chaudhry IB, Husain N, ur Rahman R, Husain MO, Hamirani MM, Kazmi A, et al. A randomised double-blind placebo-controlled 12-week feasibility trial of methotrexate added to treatment as usual in early schizophrenia: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:9.
51. Agence national de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ANSES). Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise ; 2011. [Internet. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf> (page consultée le 21/10/2019)
52. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Acides gras oméga 3 - Synthèse [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/substances/22784/acides\\_gras\\_omega\\_3/](https://www.vidal.fr/substances/22784/acides_gras_omega_3/) (page consultée le 22/10/2019)
53. Brown HE, Roffman JL. Emerging Treatments in Schizophrenia: Highlights from Recent Supplementation and Prevention Trials. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(2):e1-7.
54. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;1-13.
55. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62(3):195-204.

56. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-54.
57. Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(8):742-59.
58. Keller WR, Kum LM, Wehring HJ, Koola MM, Buchanan RW, Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2013;27(4):337-42.
59. Marx CE, Bradford DW, Hamer RM, Naylor JC, Allen TB, Lieberman JA, et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience*. 2011;191:78-90.
60. 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;68(6):432-40.
61. VIDAL - Site de référence des professionnels de santé. Estradiol - Synthèse. [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1389/estradiol/> (page consultée le 17/12/2019)
62. Société Française d'Endocrinologie (SFE). Le site de l'endocrinologie, diabétologie et des maladies métaboliques. [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/> (page consultée le 17/12/2019)
63. Bumb JM, Enning F, Leweke FM. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(7):1049-67.
64. Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. Déclaration d'Helsinki. *Laennec*. 2002;50(1):38.
65. Haute autorité de santé (HAS). Schizophrénie. Guide affection longue durée (ALD) ; 2007. [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) (page consultée le 28/02/2020)
66. Dictionnaire de français Larousse. Adjuvant. Larousse É. Définitions. [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/adjuvant/1117> (page consultée le 12/03/2020)
67. Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Shinosaki K. Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. sept 2017;9:8-12.
68. Marini S, De Berardis D, Vellante F, Santacroce R, Orsolini L, Valchera A, et al. Celecoxib Adjunctive Treatment to Antipsychotics in Schizophrenia: A Review of Randomized Clinical Add-On Trials. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3476240.
69. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Décision relative à la suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de médicaments commercialisés. Pregnenolone ; 2006. [Internet]. Disponible sur:

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3d701fa9890a1efb1022769be3e0ac97.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3d701fa9890a1efb1022769be3e0ac97.pdf) (page consultée le 1/04/2020)

70. Saracci DC, Mahamat M. Comment rédiger un article scientifique de type revue narrative de la littérature ? *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2019;5.
71. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec), Renaud J, Martin V, Dagenais P. *Les normes de production des revues systématiques: guide méthodologique*. Montréal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013.

## 9. Annexes

### Annexe 1 : Échelle PANSS

## POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)

(Auteurs : Kay, 1987 ; validation française : Lépine, 1990)

Absence  
Minime  
Légère  
Moyenne  
Mod. Sévère  
Sévère  
Extrême

#### Echelle positive

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

#### Echelle négative

<b>N 1</b> Emoussement de l'expression des émotions	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 2</b> Retrait affectif.	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 3</b> Mauvais contact.	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 4</b> Repli social passif/apathique.	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 5</b> Difficultés d'abstraction.	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 6</b> Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
<b>N 7</b> Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

#### Echelle psychopathologique générale

<b>G 1</b> Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 2</b> Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 3</b> Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 4</b> Tension	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 5</b> Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 6</b> Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 7</b> Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 8</b> Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 9</b> Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G10</b> Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 11</b> Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 12</b> Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 13</b> Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 14</b> Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 15</b> Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
<b>G 16</b> Évitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7

## Annexe 2 : Échelle SANS

SANS

### SANS

#### Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen)

Traduction française : Lecrubier et Boyer

 <http://www.c-e-p.eu/>

Date

Nom

Prénom

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)	3 – Moyen(ne)
1 – Doute, discutable	4 – Important(e)
2 – Léger(e)	5 – Sévère, grave

Retrait ou pauvreté affective		Intensité
1 Expression figée du visage	L'expression faciale paraît rigide, figée, mécanique. On note une absence ou une diminution des changements d'expression en rapport avec le contenu du discours	
2 Diminution des mouvements spontanés	Le patient est assis immobile durant l'entretien et présente peu ou pas de mouvements spontanés. Il ne change pas de position, ne bouge pas ses membres...	
3 Pauvreté de l'expression gestuelle	La malade n'utilise pas les mouvements de son corps pour aider à l'expression de ses idées tels que gestes des mains, posture penchée en avant.	
4 Pauvreté du contact visuel	Le malade évite de regarder l'autre, ou d'utiliser ses yeux pour s'exprimer. Son regard semble perdu dans le vide même lorsqu'il parle.	
5 Absence de réponses affectives	Ne rit ou ne sourit pas lorsqu'il y est incité.	
6 Affect inapproprié	L'affect exprimé est inapproprié ou incongru et non simplement pauvre et émoussé.	
7 Monotonie de la voix	Lorsqu'il parle, le malade ne présente pas les modulations vocales normales. Le discours est monotone.	
8 Évaluation globale de la pauvreté affective	L'évaluation globale prend en compte la gravité de l'ensemble de l'émoussement affectif. Une importance particulière doit être donnée au noyau représenté par l'absence de réactivité, une diminution globale du vécu émotionnel et son caractère inapproprié	

Alogie		Intensité
9 Pauvreté du discours	C'est la réduction de la quantité de propos spontanés, aboutissant à des réponses brèves, concrètes et non élaborées aux questions.	
10 Pauvreté du contenu du discours (idéique)	Bien que les réponses soient suffisamment longues pour que le discours soit normal en quantité, il comporte peu d'informations. Le langage tend à être vague, souvent trop abstrait ou concret, répétitif ou stéréotypé.	
11 Barrages	Le malade décrit spontanément, ou à partir d'une question, une interruption du cours de sa pensée (pas nécessairement observée).	
12 Augmentation des latences des réponses	La durée qui s'écoule avant que le malade ne réponde aux questions est plus longue que normalement. Il peut sembler "ailleurs". Il a cependant compris la question.	
13 Évaluation globale de l'alogie	Les signes nucléaires de l'alogie étant la pauvreté du discours et celle de son contenu, l'évaluation globale doit particulièrement en tenir compte.	

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)	3 – Moyen(ne)
1 – Doute, discutable	4 – Important(e)
2 – Léger(e)	5 – Sévère, grave

<b>Avolition, apathie</b>		Intensité
14 Toilette, hygiène	Vêtements négligés ou sales cheveux gras, odeur corporelle...	
15 Manque d'assiduité au travail ou à l'école	Le malade a des difficultés à trouver et à garder un emploi ou une insertion scolaire en rapport avec son âge, à effectuer les travaux ménagers S'il est hospitalisé, il ne participe pas de façon durable aux activités du service.	
16 Anergie physique	L'inertie est physique : le sujet peut rester des heures assis sur une chaise sans entreprendre spontanément une activité.	
17 Évaluation globale de l'avolition et de l'apathie	Un poids important peut être accordé à un ou deux symptômes prédominants dans l'évaluation globale s'ils sont particulièrement frappants.	

<b>Anhédonie, retrait social</b>		Intensité
18 Intérêts et activités de loisirs	Le malade présente peu de centres d'intérêts, peu d'activités ou de "hobbies". L'évaluation doit prendre en compte les aspects qualitatifs de ces intérêts.	
19 Intérêts et activités sexuels	Le malade peut présenter une diminution des intérêts sexuels ou du plaisir correspondant.	
20 Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes	Le malade peut présenter une incapacité à développer des relations étroites ou intimes en particulier avec sa famille ou des sujets du sexe opposé.	
21 Relation avec les amis et collègues	Le malade peut avoir peu ou pas d'amis et faire peu d'effort pour y remédier, choisissant d'être pratiquement tout le temps seul.	
22 Évaluation globale de l'anhédonie et du retrait social	L'évaluation globale doit prendre en compte la sévérité de l'ensemble de la symptomatologie anhédonie et retrait social en tenant compte des normes attendues selon l'âge, le sexe et le statut social.	

<b>Attention</b>		Intensité
23 Inattention dans les activités sociales	Au cours de ses activités ou relation sociales, le malade paraît inattentif, semble perdu.	
24 Inattention durant la cotation	Pour l'évaluer on demande au sujet d'épeler le mot monde à l'envers ou proposer des épreuves arithmétiques simples du niveau scolaire (5 niveaux de décomptage de 7 en 7 à partir de 100). Score 0 = 0 erreur    Score 1 = 0 erreur, hésite    Score 2 = 1 erreur Score 3 = 2 erreurs    Score 4 = 3 erreurs    Score 5 = > 3 erreurs	
25 Évaluation globale de l'inattention	L'évaluation globale des possibilités attentionnelles ou de concentration doit tenir compte des éléments cliniques et des performances aux tests.	

<b>Total des 25 items</b>	
---------------------------	--

### **Annexe 3 : Échelle CGI**

#### **CGI-index thérapeutique**

Mesure combinée de l'effet clinique principal et des effets secondaires. A noter que ce système pondère plus fortement l'effet thérapeutique que l'effet secondaire.

<b>Effets secondaires</b>	<b>Effet thérapeutique</b>			
	Important	Modéré	Minime	Nul ou aggravé
Aucun	1	5	9	13
Sans interférence significative avec le fonctionnement	2	6	10	14
Interférence significative avec le fonctionnement	3	7	11	15
Effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique	4	8	12	16

## Annexe 4 : Échelle GAF

### GAF Global Assessment of Functioning Scale (Échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement)



Évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

NB: Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié, p. ex. 45, 68, 72

- 100** Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités.  
**91** Absence de symptômes.
- 90** Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex. conflit occasionnel avec des membres de la famille).  
**81**
- 80** Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. retard temporaire du travail scolaire).  
**71**
- 70** Quelques symptômes légers (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.  
**61**
- 60** Symptômes d'intensité moyenne (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).  
**51**
- 50** Symptômes importants (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vol répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).  
**41**
- 40** Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école).  
**31**
- 30** Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou du jugement (p. ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).  
**21**
- 20** Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).  
**11**
- 10** Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.  
**1**
- 0** Information inadéquate.

## **10. Serment d'Hippocrate**

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

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

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

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

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

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



# **STRATEGIES THERAPEUTIQUES EMANANT DU MODELE NEURO INFLAMMATOIRE DE LA SCHIZOPHRENIE**

## **Résumé**

Les mécanismes étiopathologiques de la schizophrénie sont encore loin d'être élucidés. L'origine de ce trouble est complexe, associant une vulnérabilité génétique qui interagit avec des facteurs de stress environnementaux. Le modèle immuno-inflammatoire, repose sur l'hypothèse selon laquelle un syndrome inflammatoire chronique de bas grade et une suractivation microgliale sont à l'origine d'un élagage synaptique excessif et par conséquent d'un neurodéveloppement anormal et pathologique. La question qui découle de ce modèle est : traiter l'inflammation pourrait-il avoir un intérêt thérapeutique dans la prise en charge de la schizophrénie ?

Les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération sont efficaces dans le traitement des symptômes positifs mais leur efficacité thérapeutique sur les symptômes négatifs et sur les déficits cognitifs est insatisfaisante. De plus, environ 30 % des patients sont résistants aux antipsychotiques. L'enjeu serait donc de trouver de nouvelles pistes médicamenteuses ciblant la régulation des voies moléculaires impliquées dans les mécanismes inflammatoires.

Les données disponibles ont été étudiées à travers une revue narrative de la littérature. Des stratégies thérapeutiques innovantes qui émanent du modèle neuro-inflammatoire de la schizophrénie sont prometteuses mais pas encore applicables en pratique clinique, notamment du fait de la faible taille des échantillons des essais cliniques, et des résultats parfois hétérogènes. Les agents les plus prometteurs sont la minocycline, la N-acétylcystéine, le célécoxib, l'acide acétylsalicylique, les oestrogènes et les acides gras oméga 3. L'objectif à terme serait des prescriptions personnalisées, en fonction des présentations clinique et des statut immuno-inflammatoires des patients.

## **Mots clés**

« inflammation », « schizophrenia », « therapy », « treatment », « inflammatory »

## **Discipline**

Sciences médicales (psychiatrie)

## **Intitulé et adresse de l'UFR**

Université de Bordeaux Victor Segalen, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex