



HAL
open science

Schizophrénie et fatigue : une revue de la littérature

Anaëlle Dongal

► **To cite this version:**

Anaëlle Dongal. Schizophrénie et fatigue : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03223158

HAL Id: dumas-03223158

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03223158>

Submitted on 10 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Anaëlle DONGAL

Le 16 Avril 2021

SCHIZOPHRENIE ET FATIGUE : UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Directrice de thèse: Mme la Professeure Delphine CAPDEVIELLE
JURY

Président : Mme la Professeure Delphine CAPDEVIELLE
Assesseur : M. le Professeur Sébastien GUILLAUME
Assesseur : Mme la Professeure Amaria BAGHDADLI
Assesseur : M. le Docteur Nicolas RAINTEAU

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Anaëlle DONGAL

Le 16 Avril 2021

SCHIZOPHRENIE ET FATIGUE : UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Directrice de thèse: Mme la Professeure Delphine CAPDEVIELLE
JURY

Président : Mme la Professeure Delphine CAPDEVIELLE
Assesseur : M. le Professeur Sébastien GUILLAUME
Assesseur : Mme la Professeure Amaria BAGHDADLI
Assesseur : M. le Docteur Nicolas RAINTEAU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUI TER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{er} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Anaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie



PERNEY Pascal

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PRUDHOMME Michel

Anatomie

PUJOL Jean Louis

Pneumologie ; addictologie

PURPER-OUAKIL Diane

Pédopsychiatrie ; addictologie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline

Cancérologie; radiothérapie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

IMMEDIATO DAIEN Claire

Rhumatologie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JEZORSKI Eric

Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie



SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine



BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin

Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine

Biologie cellulaire

RAVEL Christophe

Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris

Physiologie

STERKERS Yvon

Parasitologie et mycologie

THEVENIN-RENECéline

Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERGOUGNOUX Anne

Génétique

CHIRIAC Anca

Immunologie

DE JONG Audrey

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DU THANH Aurélie

Dermato-vénérologie

FITENI Frédéric

Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès

Physiologie

HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

HUBERLANT Stéphanie

Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques



Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Malha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe



MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

Merci au Professeur CAPDEVIELLE d'avoir dirigé cette thèse dans cette année si particulière, merci pour votre disponibilité, vos conseils et merci pour cette nouvelle page qui va s'ouvrir.

Merci au Professeur GUILLAUME d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Les différents choix de stages font que nous n'avons que peu échangé mais cela a toujours été un enrichissement clinique pour moi.

Merci au Professeure BAGHDADLI d'avoir accepté de figurer à mon jury de thèse. Mon année passée au MPEA a été pleine d'expériences nouvelles et formatrices, et je tiens à vous remercier de l'accueil et du temps que vous consacrez aux internes.

Merci au Docteur RAINTEAU d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Merci de m'avoir accueillie dans ton service, merci pour cette vision humaine et humaniste de la psychiatrie, merci d'être une source d'inspiration.

Aux services de psychiatrie :

Merci aux Docteurs BRIKI et SALEH de m'avoir fait découvrir l'UECO de Béziers, à l'équipe infirmière formidable, au Dr GRANDEL, au Docteur EMERY, aux Urgences de Béziers, à Marie, à Guillaume (très bonne bouteille). Ça a été un vrai plaisir de travailler avec vous tous.

Merci à la Team Géronto, au Dr CONEJERO, au Dr ABBAR, et à toutes les différentes équipes du Pôle Psychiatrie de Nîmes. Merci à la climatisation bienvenue pour mon premier été dans le Languedoc Roussillon.

Merci au Docteurs VALLIER et HO QUOC pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre accueil. Merci à toute l'équipe infirmière Lucas, Claire, Natacha, Jean-Pierre, Charlène, Fabien et tous les autres qui m'ont aidée à me construire en tant qu'interne. Merci à La Girafe.

Merci aux Docteurs GELLY et FLOREA pour vos transmissions cliniques, merci pour les anecdotes, le soutien dans cette période particulière pour moi. Merci Euzière de m'avoir permis de m'affirmer.

Merci au Docteur DONNADIEU-RIGOLLE de m'avoir permis de découvrir pendant deux mois l'addictologie, merci pour l'accueil malgré mon arrivée tardive, cela a été vraiment bénéfique.

Merci aux Docteurs HENRY et GROSSMANN de m'avoir fait découvrir la pédopsychiatrie, ses similitudes et ses différences avec ce que j'avais déjà vu auparavant, merci pour votre disponibilité, merci d'avoir pu répondre à mes questions. Merci au Docteur FILLOLS pour son écoute et sa gentillesse, pour avoir pris le temps pour nous au démarrage de la pandémie de coronavirus.

Merci (encore) au Docteur RAINTEAU, à Natacha SALINIER, Manon, Myriam, Lucas, Sylvie, Alfred, Pascal, Laëtitia, Armel, Jérémy. Merci pour votre engagement aux côtés de vos usagers, merci pour l'espoir, merci pour la bonne ambiance. Merci aussi à Virginie, Alexandre, Annika, Chantal, Karen, Amandine. Merci au bitcoin, à l'hydroxy et à la certitude.

Merci aux différents médecins du SUPA, au Dr SEYLLER, au Dr ANDRE, au Dr ATTAL pour les échanges sérieux et moins sérieux, les conseils, votre disponibilité, les avis que vous avez pu me donner lors de ces dernières années.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales que je n'ai pas citées nommément, vous m'avez tous apporté un geste, un mot, un sourire qui a contribué à faire de moi ce que je suis en tant que professionnelle de santé. Nous ne sommes pas grand-chose seuls, beaucoup plus forts tous ensemble.

Aux internes et co-internes :

Merci Vanessa pour ces trajets Montpellier-Nîmes pendant 6 mois, pour ton grain de folie, et le hérisson. Team Chat forever.

Merci Charles pour ton soutien incommensurable, tes cessions de chaise, ton rôle de bouclier et ton inquiétude trop mignonne. Team Euzière forever.

Merci Julien, Maria, Maryse, Laurine et Guillaume de m'avoir intégrée en fin de semestre, merci pour les rires, les échanges constructifs (ou pas).

Merci Yoann pour ton énergie, ton Montpellier-tour, les photos choupis de ton chat et ton côté matinal car s'il y a besoin, bah voilà.

Merci Chrys pour ton écoute, ta gentillesse et ce côté METAAL qui se devine du premier regard.

Merci RGD pour ton humour décapant et toutes ces parties de tarot mémorables. Merci d'avoir été présent dès la soirée d'accueil de notre promo.

Merci Olivia pour tes idées, pour les goûters à Nîmes. Merci pour ta présidence au sein de l'association des internes de psy.

Merci Marine, Guillaume, Jean, Jacques, Marion, Claire, nous avons été et resterons LA promo 2016. Un cru d'élite.

Merci Maëlane pour ta bonne humeur, tes conseils à cette soirée d'accueil. Merci Chloé et Carole pour votre réponse à mon mail un jour d'été 2016.

A ma famille :

Merci Maman d'être toujours là pour moi quoi qu'il arrive, de m'avoir soutenue pendant toutes ces années, de m'avoir transmis ton esprit critique, ton amour des livres et ta curiosité. J'ai beaucoup de chance de t'avoir, je le sais.

Merci mon p'tit frère pour les blagues, les jeux, les souvenirs, les fous rires. Bravo à toi pour ton parcours et la suite, je suis super fière de toi.

Merci Adèle, toi qui veilles sur nous maintenant de là-haut, pour avoir pris soin de moi, pour m'avoir aimée, écoutée, cuisinée tes bons petits plats. Merci pour tout et plus encore.

Merci aux Taties, Tontons, cousins, et tous les membres de cette belle famille que nous sommes.

Merci à vous qui partagez ma vie, mon fils Ethan, Nicolas, Calypso, Amaya, présents dans les bons comme les moins bons moments, je n'en serais pas là sans vous.

En vrac :

Merci au Dr BADE, mon premier contact avec la médecine.

Merci à *Urgences* pour avoir fait naître l'étincelle.

Merci L.K Hamilton, Diana Rowland, Diana Gabaldon et tous les autres de m'avoir accompagnée durant toutes ces années.

Merci au tarot du midi et toute son équipe dont Clémentine, Dr DOUKKALI, Claire, Guillaume 1, Guillaume 2 et David.

Merci à Elsa, Aloïs, Manu, Aya, Antho, Raph, Joey et Mika d'avoir rendu ce confinement plus supportable.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cité, trop d'émotions. Merci.

1 TABLE DES MATIERES

2	INTRODUCTION.....	24
3	CONTEXTE.....	26
3.1	CONCEPTS ET DEFINITIONS.....	26
3.1.1	HISTOIRE.....	26
3.1.2	CRITERES CLINIQUES.....	27
3.2	ETIOLOGIES.....	29
3.2.1	FACTEURS DE RISQUE.....	29
3.2.2	HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE.....	30
3.2.3	HYPOTHESE NEURODEVELOPPEMENTALE.....	33
3.2.4	L'HYPOTHESE IMMUNITAIRE.....	34
3.3	RISQUE CARDIOVASCULAIRE.....	37
3.4	PRISE EN CHARGE.....	40
3.4.1	PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE.....	40
3.4.2	PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE.....	41
4	FATIGUE ET SCHIZOPHRENIE.....	42
4.1	DEFINITIONS.....	42
4.2	LA FATIGUE, SYMPTÔME NEGATIF ?.....	44
4.3	FATIGUE ET SOMMEIL.....	47
4.4	IMMUNITE, INFLAMMATION ET FATIGUE.....	52
4.5	PRISE EN CHARGE DE LA FATIGUE.....	55
4.5.1	LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	55
4.5.2	LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE.....	58
4.5.3	MALADIE DE PARKINSON.....	60
4.5.4	UN ESSAI INEDIT : PROTOCOLE ENERGY.....	61
5	CONCLUSION.....	66
6	BIBLIOGRAPHIE.....	67
	RESUME.....	81

2 INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie mentale chronique complexe débutant en général à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Le taux de prévalence vie-entière est estimé à 4.0 pour 1000 habitants, avec des variations en fonction du taux de développement des pays, le statut ou non de migrants, et la latitude (1-3). Il n'est pas retrouvé de différence en fonction du sexe (4).

Plusieurs études s'accordent sur une chose : le risque de mortalité chez les patients atteints de schizophrénie est 2.5 à 3 fois plus élevé que dans la population générale (2,5-7), et parmi les facteurs de risque, on retrouve les pathologies cardiovasculaires et tumorales (8) dans les causes naturelles et le suicide pour les causes non naturelles.

Étant donné l'âge de début des troubles, plusieurs auteurs se sont penchés sur le coût économique de la maladie, divisé en coûts directs et indirects (9,10). Les coûts directs sont eux-mêmes séparés selon qu'ils soient liés à la santé ou non, par exemple les prises en charge en prison, en structure médico-sociale ou autre.

Les coûts indirects représentent eux la perte de productivité des personnes malades, en lien avec la maladie elle-même et ses comorbidités, ainsi que la mortalité précoce, mais également celle des aidants. Ainsi, aux Etats-Unis, le coût total a été estimé entre 134.4 et 174 milliards de dollars, dont la plus grande partie est liée à la perte de productivité des personnes malades et des aidants (9).

En effet, le taux d'emploi des personnes atteintes de schizophrénie est largement abaissé par rapport à la population générale. On retrouve des chiffres oscillant entre 11.5 et 30.3 % versus 62.2 et 71 % (11). Une étude observationnelle menée en Suède montrait une différence encore plus marquante comme l'illustre la figure ci-dessous.

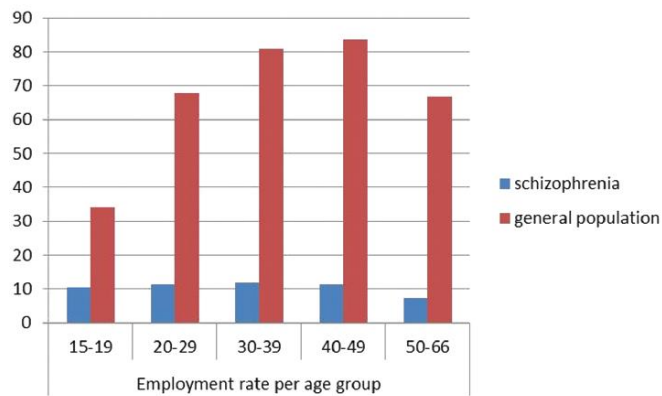


Figure 1 : Taux d'emploi (au moins une heure/semaine) en fonction de l'âge chez des personnes atteintes de schizophrénie vs en population générale

Pourtant, de plus en plus d'études montrent que le fait d'avoir un emploi réduit les hospitalisations, le risque d'être sans domicile fixe, les difficultés sociales et familiales, permet une meilleure qualité de vie, une estime de soi augmentée, voire diminue la symptomatologie (12).

Alors pourquoi un taux d'emploi aussi abaissé ?

Parmi les freins identifiés, on retrouve la stigmatisation liée à la maladie mentale en générale et en particulier la schizophrénie. Sont également décrits le niveau scolaire, l'historique professionnel, le degré de symptomatologie en particulier cognitive et négative. Or ces deux éléments sont eux-mêmes étroitement corrélés avec le degré de rétablissement et la qualité de vie, qui comprennent entre autre la participation aux activités quotidiennes, la motivation, l'énergie (13–15), éléments qui entrent en compte dans la définition de la fatigue.

De manière empirique, la fatigue semble faire partie des symptômes régulièrement rapportés par les patients atteints de schizophrénie. La seule étude existant à ce jour sur le sujet fait état dans son échantillon d'une proportion de 59.8 % de personnes atteintes de troubles psychotiques rapportant de la fatigue, sans pour autant qu'il existe de prise en charge spécifique à l'heure actuelle.

Le but de ce travail est donc de rapporter les hypothèses récentes concernant les liens entre fatigue et schizophrénie, et de regarder ce qui existe comme traitements dans d'autres maladies chroniques. Une ouverture vers un protocole clinique débutant orienté vers la prise en charge de la fatigue dans la schizophrénie conclura ce travail.

3 CONTEXTE

3.1 CONCEPTS ET DEFINITIONS

3.1.1 HISTOIRE

Les premières descriptions de ce qui correspond maintenant à un trouble psychotique remontent à l'antiquité.

Emile Kraepelin, allemand (1855-1926) est un organiciste : la pathologie mentale a pour origine le cerveau, et le malade est caractérisé par une série de symptômes. Il écrit son premier Traité de la Psychiatrie en 1883, et c'est dans la cinquième édition que le psychiatre fait état de la démence précoce (*dementia praecox*), décrivant une maladie chronique débutant chez l'adolescent ou l'adulte jeune au processus de démentification rapide.

A noter que le terme de *dementia praecox* avait été utilisé pour la première fois par Arnold Pick (1851-1924) en 1891, un professeur de psychiatrie allemand, plus connu pour la maladie dégénérative qui porte son nom.

Mais la sixième édition va voir apparaître la synthèse qui l'a rendu célèbre : la démence précoce peut présenter trois formes, hébéphrénique, catatonique et paranoïde.

Eugène Bleuler, psychiatre suisse, (1857-1939) a été le premier à isoler la schizophrénie des autres maladies mentales. Il propose le terme de schizophrénie le 24 avril 1908, en tant que « Groupe de Schizophrénies », soit un ensemble de troubles caractérisé par des dysfonctions dans différents domaines psychiques, alternant les phases d'exacerbations et de rémissions. Contrairement à Kraepelin, Eugène Bleuler pensait que la schizophrénie n'était pas forcément une démence ni forcément précoce.

Kurt Schneider, psychiatre allemand (1897-1967) a un apport fondamental dans la définition de la schizophrénie, en décrivant des symptômes de premier rang qui permettent de distinguer le malade de l'homme « normal ». C'est sa conception qui a inspiré les bases du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM) (16-18).

3.1.2 CRITERES CLINIQUES

Actuellement, les critères diagnostiques de la schizophrénie tels que définis dans le DSM-5 édité par l'American Psychiatric Association (19) sont :

Critère A : Présence d'au moins deux des symptômes suivants pendant une période d'un mois minimum, dont au moins l'un des trois premiers symptômes :

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement désorganisé ou catatonique
- Symptômes négatifs

Critère B : Diminution marquée du niveau de fonctionnement dans un domaine majeur (travail, relations interpersonnelles ou hygiène personnelle), et ce durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble.

Critère C : Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois avec le critère A validé pendant au moins 1 mois.

Critère D : Exclusion d'un trouble schizo-affectif, d'une dépression ou d'un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques.

Critère E : Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (drogue ou médicament), ou à une autre pathologie médicale.

Critère F : En cas d'antécédents de troubles du spectre de l'autisme ou de troubles de communication débutants, le diagnostic de schizophrénie peut être posé si les idées délirantes ou les hallucinations importantes sont présentes en plus des autres critères diagnostiques et ce durant une période d'un mois.

En l'absence d'un déclin du niveau de fonctionnement ou si la durée est moins longue que 6 mois, le diagnostic de trouble schizophréniforme peut s'appliquer.

Les symptômes sont eux divisés en trois catégories.

Les symptômes positifs, soient les idées délirantes et les hallucinations, sont les plus facilement identifiés et sont le plus souvent la cause des consultations.

Les symptômes négatifs sont plus difficiles à diagnostiquer mais sont considérés comme les plus handicapants car perturbant les émotions et le comportement de la personne malade. On retrouve la diminution de l'expression émotionnelle, l'apragmatisme ou incapacité à entreprendre et planifier des actions, l'aboulie ou incapacité à mettre en œuvre et à maintenir une action, la perte de l'intérêt social.

Les symptômes cognitifs sont les plus récents dans la classification de la schizophrénie. Ils incluent des déficits dans la mémoire de travail, la vitesse de traitement, l'attention mais aussi des altérations du cours de la pensée, du langage, du système logique et une désorganisation affective et comportementale (20).

Les symptômes négatifs et cognitifs sont ceux qui ont le plus d'impact en terme de handicap, ayant été identifiés comme facteur de risque d'être au chômage, d'avoir une dépression, d'atteinte du fonctionnement global (13,21,22), tandis que les symptômes positifs sont corrélés au risque de se faire réhospitaliser sans son consentement (23).

En résumé :

- La schizophrénie est une maladie chronique ancienne qui a connu de nombreuses évolutions dans sa définition.
- Il existe trois dimensions fondamentales dans son expression clinique : les symptômes positifs, négatifs et la désorganisation.
- Le handicap est corrélé à l'importance et à la sévérité des symptômes négatifs.

3.2 ETIOLOGIES

3.2.1 FACTEURS DE RISQUE

Alors que les études autour de la schizophrénie remontent à plus d'un siècle, la cause précise de la maladie continue à échapper aux chercheurs. Néanmoins, l'hypothèse largement admise est celle du modèle gène-environnement ou stress vulnérabilité, faisant état d'une interaction entre susceptibilité génétique et facteurs environnementaux (24,25), à laquelle on rajoute désormais la composante inflammatoire. La maladie se développerait en raison d'une exposition à des facteurs de stress sur un terrain vulnérable préexistant (26,27).

Plusieurs facteurs de stress ont été identifiés comme le fait de vivre en milieu urbain, la migration ou encore le cannabis (28). Ils sont repris dans la figure ci-dessous qui montre également la grande héritabilité génétique de la maladie.

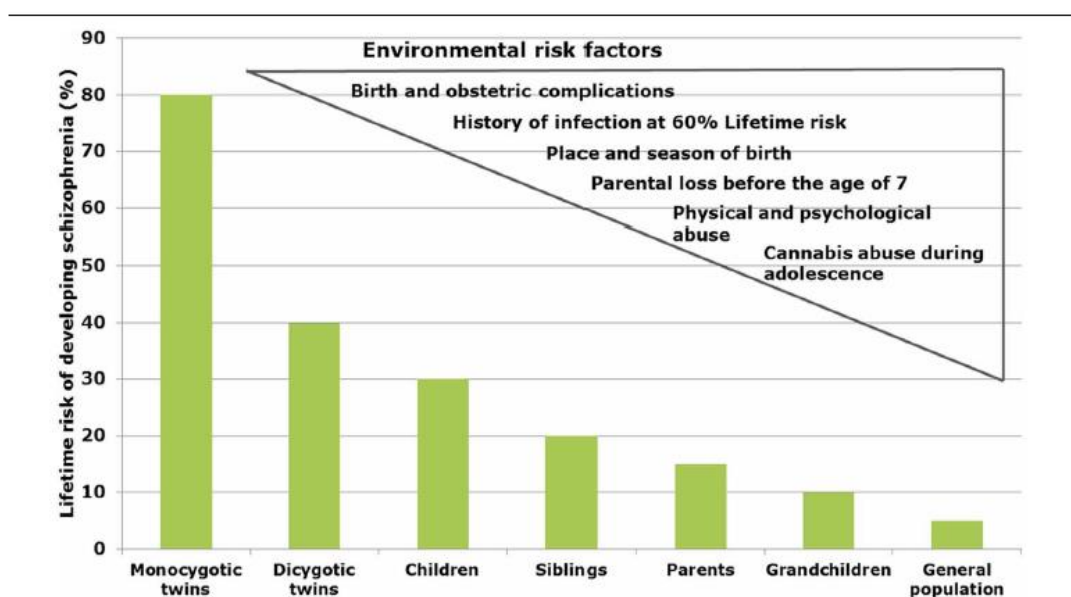


Figure 2 : Interaction du risque génétique et de facteur environnementaux contribuant à augmenter le risque d'apparition d'une schizophrénie

Une mutation génétique en particulier est associée à un risque élevé (environ 25%) de développer une schizophrénie. Il s'agit d'une micro-délétion sur le bras long du chromosome 22, ce qui a donné le syndrome de délétion 22q11.2. Il s'agit de la plus fréquente des micro-délétions, qui se produirait toutes les 4000 naissances environ (29).

Les études d'association pangénomique (en anglais genome-wide association study, GWAS) ont permis de mettre en évidence plusieurs gènes et variants associés à un risque

augmenté de développer une schizophrénie (30), partagés avec d'autres troubles comme la bipolarité ou la dépression (31).

3.2.2 HYPOTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Actuellement, l'hypothèse neurobiologique faisant consensus est celle d'anomalies des neurotransmetteurs comme la dopamine, le glutamate et la sérotonine. D'autres théories impliquant l'aspartate, la glycine ou l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont actuellement à l'étude (25).

L'idée du rôle principal joué par la dopamine provient essentiellement de deux découvertes. La première étant que l'administration de manière répétée et à hautes doses d'amphétamines, qui entraînent une libération de dopamine, induisaient des symptômes psychotiques et pouvait aggraver les patients atteints d'une schizophrénie, la deuxième provenant de l'impact des neuroleptiques sur le système dopaminergique (27).

La dopamine est un des neurotransmetteurs également appelée catécholamine. C'est le plus présent dans le système nerveux central (SNC), et c'est aussi le précurseur de deux autres catécholamines, à savoir l'adrénaline et la noradrénaline. La dopamine est principalement synthétisée dans deux régions du cerveau : l'aire tegmentaire ventrale et la substance noire (qui fait partie des noyaux gris centraux), situées dans le mésencéphale. Elle joue un rôle modulateur essentiel dans les différentes boucles cortico-sous-corticales. Le déficit en dopamine de la maladie de Parkinson a permis de mettre en évidence le rôle de la dopamine dans le contrôle moteur, tandis que le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques soulignent son rôle dans la régulation de la relation sujet/environnement.

Les neurones dopaminergiques se projettent dans plusieurs aires corticales, qui peuvent être divisées en trois voies importantes : la voie nigrostriatale reliant le striatum à la substance noire, la voie mésocorticolimbique reliant l'aire tegmentaire ventrale au striatum, aux aires limbiques et au cortex préfrontal, et enfin la voie hypothalamo-hypophysaire que l'on retrouve notamment dans la régulation de sécrétion de la prolactine. Les études vont dans le sens d'une dysfonction dopaminergique présynaptique se reflétant par une hyperactivité de la synthèse de dopamine et donc une augmentation du relargage de dopamine (32).

Il existe deux types de récepteurs : D2 (comprenant D2 D3 et D4) et D1 (D1 et D5), que l'on retrouve dans le système nerveux central et le système immunitaire (33). Ils ont une distribution différente en fonction de la région cérébrale étudiée. Tous les antipsychotiques actuels bloquent les récepteurs D2 à dose clinique efficace (34).

Les études d'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence le rôle de l'hippocampe dans la symptomatologie psychotique. Cette région a été décrite comme plus petite chez les patients atteints de schizophrénie (35). L'hippocampe antérieur est également hyperactive et dysrégulée chez ces mêmes patients, l'hyperactivité étant par ailleurs corrélée à la sévérité des symptômes psychotiques (36). Cette hyperactivité est également corrélée à une baisse substantielle d'interneurones inhibiteurs à parvalbumine.

Le rôle joué par ces différentes anomalies s'explique notamment par l'une des fonctions de l'hippocampe antérieur : la saillance (de l'anglais *saliency*), ou le fait de distinguer un stimulus parmi l'environnement. L'hyperactivation a pour conséquence de considérer tout stimulus comme important alors qu'il serait ignoré par ailleurs. On parle alors de saillance aberrante. De plus, étant donné les connexions neuronales entre l'hippocampe, le cortex préfrontal, l'amygdale et d'autres zones cérébrales faisant intervenir les émotions et les cognitions, on peut deviner des liens avec les anomalies cognitives et émotionnelles dans la schizophrénie (37,38).

Enfin, des études chez l'homme et l'animal ont montré qu'une situation de stress psychosocial ou physique induisait une augmentation de la production dopaminergique dans le striatum (27).

Cependant les dysfonctions du système dopaminergique n'expliquent pas à elles seules l'intégralité de la symptomatologie rencontrée dans la schizophrénie, dont les dimensions négatives et cognitives.

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus présent dans le cerveau, qui active notamment 3 types de récepteurs dont le récepteur à N-méthyl-D-aspartate ou NMDA. L'étude des molécules anesthésiantes comme la phéncyclidine – PCP – ou la kétamine – un dérivé d'hydrochloride phéncyclidine – connues pour mimer des symptômes psychotiques et notamment les symptômes négatifs et cognitifs, a permis de dévoiler qu'il s'agissait d'antagonistes non compétitifs d'un sous-type de récepteurs à glutamate particulier, le récepteur à NMDA (39), permettant ainsi de faire l'hypothèse

d'une dysfonction de celui-ci dans la schizophrénie. Le PCP a depuis été abandonné comme agent anesthésiant, mais la kétamine continue d'être utilisée, notamment chez les enfants. Il est intéressant de noter que les expériences psychotiques relevées lors d'administration de kétamine sont moins importantes chez l'enfant que chez l'adulte, mimant possiblement la course habituelle de la schizophrénie qui démarre habituellement chez le jeune adulte. Les effets observés des antagonistes de récepteur à NMDA ont permis de porter attention au seul antagoniste endogène connu, à savoir l'acide kynurénique.

R. Schwarcz, T.W. Stone / *Neuropharmacology* 112 (2017) 237–247

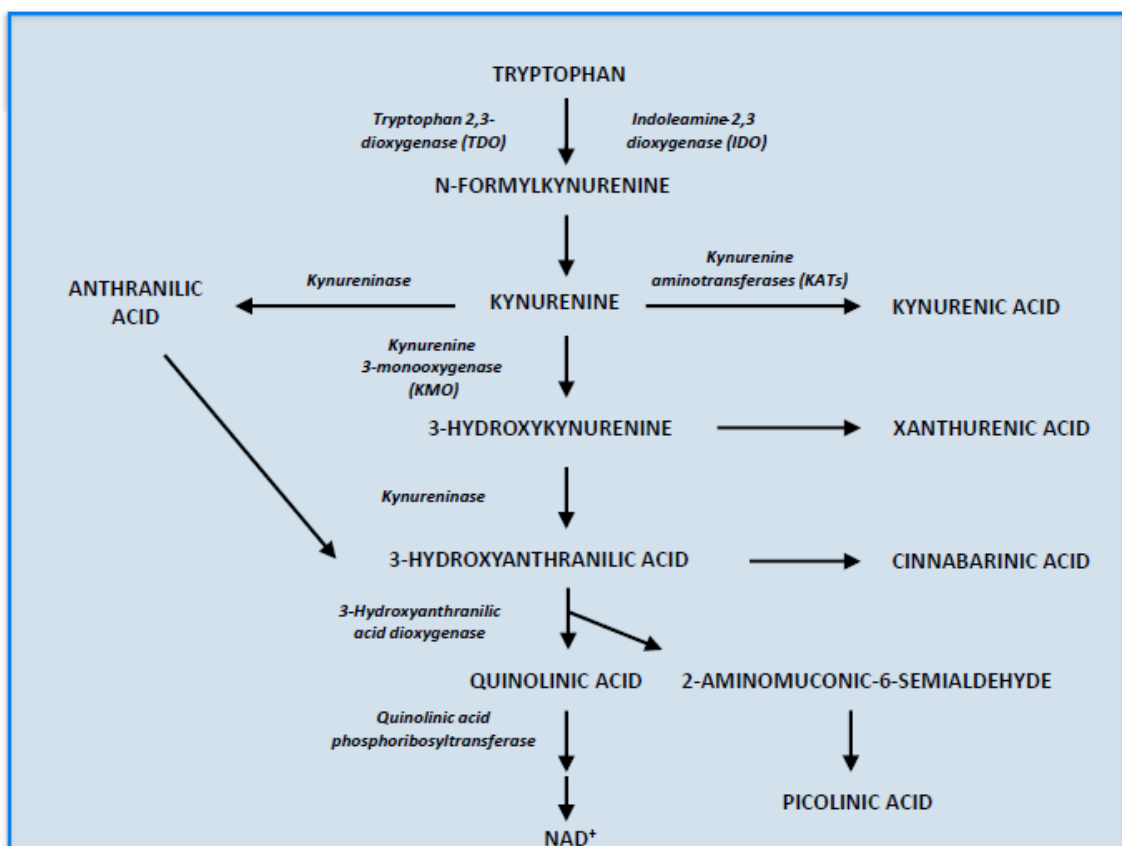


Figure 3 : La voie de la kynurénine, produit de dégradation du tryptophane

L'acide kynurénique est un produit de la dégradation du tryptophane, acide aminé essentiel, via la voie de la kynurénine .

Il a été retrouvé de manière plus importante dans le liquide céphalorachidien de sujets atteints de schizophrénie, naïfs de traitement (40).

Il a été retrouvé présent de façon augmentée chez les sujets atteints de schizophrénie comparé à des sujets sains (41–43), alors qu’il semble jouer un rôle dans plusieurs processus cognitifs dont la mémoire, l’attention. Des études précliniques semblent également indiquer une corrélation négative avec plusieurs neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, le glutamate (43). Enfin, la voie de la kynurénine et le système immunitaire semblent également liés, car les différents produits de dégradation du tryptophane auraient des propriétés neuroprotectrices et pour d’autres un rôle neurotoxique.

3.2.3 HYPOTHESE NEURODEVELOPPEMENTALE

Celle-ci a largement été appuyée par la découverte du rôle joué par des évènements périnataux identifiés comme pouvant avoir une influence sur le développement de la maladie, tels que l’hypoxie, l’infection, le stress et la malnutrition maternels (27). Ensuite, des anomalies cognitives et motrices présentes pendant l’enfance ont été mis en évidence chez des patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie, tels que des difficultés de gestion émotionnelles, des troubles du langage, du raisonnement, et de subtils retards psychomoteurs (44). Enfin, des études ont pu mettre en évidence la présence d’anomalies cérébrales présentes avant le déclenchement de la maladie comme la réduction du volume du lobe temporal, un élargissement ventriculaire ou une réduction de la plicature corticale (45).

Le lien avec des anomalies observées plus tard chez des personnes diagnostiquées est encore hypothétique. On observe par exemple une réduction de la matière grise dans certaines régions cérébrales comme le cortex insulaire gauche et droit, le cortex cingulaire antérieur ou encore le thalamus chez les personnes atteintes de troubles psychotiques, et au contraire une augmentation de la matière grise au niveau du striatum. Or on sait que certaines zones comme le cortex cingulaire antérieur sont

développées avant la naissance, et les anomalies observées seraient donc des marqueurs indirects d'un événement prénatal (45,46).

3.2.4 L'HYPOTHESE IMMUNITAIRE

L'inflammation est la réponse des tissus vivants à une agression. Son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Habituellement bénéfique, ce processus peut se révéler néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du lieu de l'inflammation, par anomalie des processus de régulation de l'inflammation ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans la régulation du processus immunitaire.

Pour répondre à une inflammation, interviennent différents acteurs dont l'ensemble forme le système immunitaire. Il peut être décrit comme composé d'une réponse innée ou encore réponse de type 1, non spécifique, qui agit rapidement telle une première ligne de défense, faisant intervenir notamment les monocytes, la microglie et les lymphocytes natural killer (NK), et d'une réponse adaptative, ou réponse de type 2, impliquant la mémoire immunitaire en charge de reconnaître les pathogènes afin d'adapter la réponse dans le temps. Elle est composée essentiellement ces lymphocytes T et B (47). Les cytokines, sécrétées par les cellules du système immunitaire permettent de réguler la réponse inflammatoire, et peuvent être donc classées comme pro-inflammatoire, par exemple l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine 2 (IL-2) ou le tumor necrosis factor alpha (TNF α) ou anti-inflammatoire, par exemple l'interleukine 4 et 10 (IL-4 et IL-10) (48). La réponse de type 1 est en charge de la réponse cellulaire et peut être activée par le TNF- α , alors que celle de type 2 contribue à la maturation des lymphocytes B et donc de la production d'anticorps. Elle peut être activée par l'IL-6.

L'influence d'une infection durant la grossesse, notamment au 2^e trimestre, dans le développement d'une schizophrénie a été décrite de nombreuses fois (49,50). Plus qu'un pathogène en particulier, ce serait la réponse immunitaire en elle-même qui serait un facteur de risque. Une méta-analyse de 2012 a également mis en évidence une augmentation du risque de développer une schizophrénie chez des enfants ayant eu une

infection virale du système nerveux central, avec un risque-ratio à 1.70. La période à risque ne serait donc pas confinée à la seule grossesse (51).

Les études GWAS ont permis de progresser dans la découverte de loci associés avec la schizophrénie étant également impliqués dans des fonctions immunitaires, notamment un locus du chromosome 6 associé au facteur majeur d'histocompatibilité (30). Ainsi, plusieurs études ont montré des différences dans la présence de cytokines inflammatoires chez les sujets atteints de schizophrénie. De manière répétée sont retrouvés dans le sang des taux plus importants d'interleukine 1 (IL-1), d'IL-6, les autres cytokines étudiées ayant des résultats contradictoires (52–54).

L'étude du lien entre la protéine C réactive (CRP) et schizophrénie est également intéressante. En effet, la CRP est un marqueur classique d'inflammation largement utilisée en pratique courante, qui a été rapportée par de nombreuses études plus élevée dans la schizophrénie (55,56), et est associée à des symptômes négatifs et cognitifs plus importants (57–59). Néanmoins, des études génétiques récentes indiquaient la présence d'une CRP plus élevée comme un facteur protecteur. Une explication possible serait qu'une CRP faible soit une illustration d'une capacité altérée à lutter contre les infections, et que la CRP augmentée chez l'adulte soit le reflet d'une inflammation chronique ou des caractéristiques socio-économiques (54,60).

Dans le système nerveux central, la principale ligne de défense est constituée par la microglie, qui représentent environ 15 à 20 % des cellules totales, et avec une répartition privilégiée dans l'hippocampe, les noyaux gris centraux et la substance noire. La microglie peut être activée de différentes façons, soit par une « agression » extérieure type pathogène déclenchant une réaction systémique, entraînant une activation de cytokines pro-inflammatoires dans le SNC, soit par une sensibilisation primaire à un stress tel que le vieillissement, la neurodégénération. Cette première sensibilisation entraîne une réaction forte. La deuxième rencontre avec le même stress entraînera ensuite une réaction plus modérée qui conduira à une prolifération de cellules microgliales et à l'augmentation de production de cytokines inflammatoires (61).

Chez des patients atteints de troubles psychotiques, une méta-analyse de 2018 a permis de mettre en évidence la présence augmentée de manière significative d'interleukine 1 β (IL-1 β), d'IL-6, d'IL-8, de kynurénine, d'acide kynurénique et la présence diminuée du récepteur soluble de l'IL-2 dans le liquide céphalorachidien (62). Une étude a révélé

qu'une concentration augmentée d'IL-8 chez des femmes enceintes causait des anomalies cérébrales associés à la schizophrénie (63).

De même, plusieurs études ont montré un effet anti-inflammatoire des antipsychotiques. Une méta-analyse de 2013 retrouvait une réduction du taux d'IL-1 β et d'interféron γ , qui ont des propriétés pro-inflammatoires (64). Il semble donc logique que l'on ait cherché à savoir si l'ajout de molécules anti-inflammatoires « classiques » comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine, la minocycline ou encore le N-acétylcystéine entraînait une amélioration clinique. Deux méta-analyses de 2013 et 2014 ont des résultats similaires. Il n'est pas retrouvé d'effet significatif pour les AINS et un petit effet pour l'aspirine (65,66). Les résultats semblent plus encourageants pour la N-acétylcystéine, faisant diminuer les symptômes dans plusieurs études (66–68).

Un autre chapitre du lien entre schizophrénie et inflammation est soulevé par la recherche émergente concernant le microbiote et l'axe intestin-cerveau ou gut brain axis (GBA). Le microbiote est l'écosystème constitué principalement de bactéries résidant chez l'homme. La majorité se retrouve dans le tractus gastro-intestinal, mais on retrouve des microorganismes sur la peau, ou encore dans le vagin.

La colonisation se fait pendant l'enfance et semble être un processus clef concernant la future relation hôte-microbiome. Le microbiote est dans un premier temps instable et manque de diversité, et va évoluer dans les quatre premières années de vie. On sait maintenant qu'il influe également sur les fonctions cérébrales et le comportement, grâce à l'utilisation de souris stériles. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la mémoire de travail de ces souris étaient altérés (69). La communication est bidirectionnelle, et se fait via le nerf vague mais aussi par les métabolites bactériens comme les acides gras à chaîne courte et les cytokines. Le réseau microbiote-intestin-cerveau intervient dans le développement du système immunitaire, notamment la microglie mais aussi les communication via les neurotransmetteurs avec une altération de la dopamine, du glutamate ou encore de la sérotonine (70).

Des différences de composition du microbiote ont été relevées chez les patients atteints de schizophrénie dans plusieurs études, même si les résultats sont parfois contraires. Une étude de 2018 trouvait une augmentation de la présence de *Proteobacteria* alors qu'en 2019, N'guyen et al. rapportaient eux une baisse significative (71,72). Chez des patients ayant eu un premier épisode psychotique, il était retrouvé une présence plus abondante

de *Lactobacillaceae* (73). Ces modifications de compositions seraient à l'origine d'une inflammation chronique de l'intestin, ce qui le rendrait plus perméable et favoriserait une translocation bactérienne dans la circulation systémique, favorisant à son tour une inflammation général chronique pour que le système immunitaire puisse lutter contre les bactéries intestinales (74).

En résumé :

- La schizophrénie n'a pas uni mais plurifactorielle.
- On retrouve parmi les facteurs de risque l'infection périnatal, le cannabis ou encore le stress
- La dopamine est le neurotransmetteur historiquement cité dans les mécanismes physiopathologiques concernant la maladie, mais le rôle du glutamate n'est pas à négliger.
- Son apparition repose sur l'intrication de plusieurs facteurs : une vulnérabilité génétique, des facteurs environnementaux et/ou psychosociaux.
- Le rôle joué par le système immunitaire semble capital et fait actuellement l'objet de nombreuses recherches, notamment sur le rôle du microbiote intestinal.

3.3 RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires, on retrouve le syndrome métabolique, la sédentarité, le tabac, les mauvaises habitudes alimentaires, l'obésité, un faible niveau socio-économique, un mauvais accès aux soins.

On sait maintenant que les personnes atteintes de troubles mentaux et en particulier la schizophrénie ont un risque augmenté par rapport à la population générale de développer

des pathologies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique (75–77).

Le risque de mortalité est également augmenté pour des pathologies cardiovasculaires et respiratoires (5).

Le syndrome métabolique n'est pas une pathologie en tant que telle mais la présence de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques. Il existe plusieurs définitions, dont les deux plus utilisées sont celle de la Fédération Internationale du Diabète, pour laquelle une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsque sont présents une obésité abdominale, soit un tour de taille supérieur à 94 cm chez les hommes et 80 chez les femmes, et au moins deux des facteurs suivants :

- Taux élevé de triglycérides : le taux de triglycérides est égal ou supérieur à 1,7 mmol/L, l'équivalent de 150 mg/dL.
- Faible taux de cholestérol HDL : le taux de cholestérol HDL est inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme.
- Hypertension artérielle : la tension artérielle, est supérieure ou égale à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique.
- Taux élevé de glycémie veineuse : la glycémie veineuse à jeun est égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (100 mg/L).

L'autre définition la plus retrouvée dans les études est celle de National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), pour laquelle l'obésité abdominale n'est pas obligatoire. La prévalence du syndrome métabolique chez les personnes atteintes de schizophrénie varie en fonction des études, mais reste plus élevée que la population générale (76). Une méta-analyse de 2015 estime à celle-ci 32.5 % quel que soit le critère pour les personnes malades, avec un risque relatif à 1.87 (78).

La sédentarité ou "comportement sédentaire" est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à la dépense de repos en position assise ou allongée soit moins d'1,6 Equivalent Métabolique ou Metabolic Equivalent Task (MET). La sédentarité est associée à un risque augmenté de développer une maladie cardiovasculaire, un diabète de type 2 et de mourir d'une pathologie

cardiovasculaire (79). Dans une population de patients souffrants de troubles psychotiques, une corrélation positive entre sédentarité et élévation de la CRP a été retrouvée (80). La différence de temps passé à adopter un comportement sédentaire chez les personnes atteintes de trouble psychotique était estimée à 2.9 heures de plus que chez les sujets contrôles (81).

Les traitements antipsychotiques peuvent perturber le système cardiovasculaire chez les patients atteints de schizophrénie de multiples manières. Les neuroleptiques varient dans leur mécanismes d'actions et leurs propriétés pharmacologiques qui peuvent interagir avec les fonctions cardiovasculaires, en augmentant par exemple le risque de myocardite, d'anomalies du nœud sinusal, d'allongement du QT, d'intolérance au glucose ou de gain de poids (82).

Ainsi, tous les antipsychotiques sont liés à un gain de poids, avec en chef de file la clozapine et l'olanzapine (83,84).

Pour contrôler tous ces facteurs de risque, il semble donc de bon sens de conseiller à cette population une activité physique régulière. Même si l'IMC ne varie pas (85,86), on retrouve un effet positif sur les symptômes négatifs et positifs, la qualité de vie et l'humeur (87).

Mais comment s'engager dans une activité physique si on se sent la plupart du temps fatigué (88) ?

En résumé :

- La schizophrénie est liée à une morbidité et une mortalité plus importante.
- Les facteurs de risque cardiovasculaires sont plus présents chez les patients atteints de troubles psychotique qu'en population générale.

3.4 PRISE EN CHARGE

3.4.1 PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

Depuis les années 50 et la découverte de la chlorpromazine, les antipsychotiques sont le traitement de première intention dans la schizophrénie (89) et fonctionnent via le blocage des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, certains patients ne répondent pas ou peu à ces traitements, en dehors de la clozapine, qui a été prouvée comme efficace (90). La clozapine a également tendance à diminuer le taux de suicide. Elle ne se prescrit qu'en deuxième intention en raison du risque d'agranulocytose (91).

Les antipsychotiques de deuxième génération eux sont des antagonistes du récepteur 5-HT_{2A} et du récepteur dopaminergique D2. Ils sont non seulement efficaces sur la réduction des symptômes positifs en phase aiguë, ou la prévention de la rechute, mais présente également moins d'effets secondaires de type extrapyramidaux. Néanmoins, ils provoquent plus de prise de poids ou de sédation (92). Étant donné l'efficacité similaire retrouvée entre les différentes molécules, un soin particulier concernant les effets secondaires doit être apporté au moment du choix du traitement (93).

Par contre, les symptômes négatifs, comme les troubles de la cognition sociale et les altérations cognitives sont très peu contrôlés par les antipsychotiques actuels, de première comme de deuxième génération.

Une méta analyse de 2015 a trouvé des résultats significatifs pour les antipsychotiques de 2^e génération, les antidépresseurs, la psychothérapie, entraînant une baisse des scores des différentes échelles, la limite principale étant la difficulté à corréler une baisse de score à un véritable impact fonctionnel dans la vie du patient.

Au milieu des années 80, le champ de la recherche a commencé à s'intéresser de près au premier épisode psychotique dans le but de réduire la durée de psychose non traitée. L'étape suivante a ensuite été de se préoccuper de la phase prodromale, pour cette fois prévenir l'apparition de la maladie, et a donc vu l'essor de prise en charge dite précoce, faisant notamment intervenir des thérapeutiques non médicamenteuses (94).

3.4.2 PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

Le traitement médicamenteux reste la pierre angulaire du traitement dans son ensemble, néanmoins il est nécessaire qu'il s'intègre dans une prise en charge globale comprenant des outils orientés vers une meilleure observance, un soutien à la scolarité et à l'emploi, soit une prise en compte de la qualité de vie.

Il s'agit d'une approche assez récente. En effet, les interventions non médicamenteuses ont été intégrées dans le traitement des troubles de l'humeur depuis les années 80 ; en revanche, en dehors des études de cas rapportées dans les années 50, aucune intervention n'apparaîtra avant plusieurs années.

De nos jours, les thérapies cognitivo-comportementales font partie des traitements recommandés dans la prise en charge de la schizophrénie dans la plupart des guidelines internationales (89,95). Différentes études et méta-analyses retrouvent un effet faible à modéré sur les symptômes positifs et/ou négatifs (95–98). Il existe également des prises en charge en groupe, notamment dans les habiletés sociales, la psychoéducation ou la remédiation cognitive.

De nombreuses études émergent concernant l'influence de l'activité physique, et même si le nombre d'études contrôlées manquent pour établir une véritable conclusion, une tendance se dessine. On retrouve un impact positif sur les symptômes positifs et négatifs, la cognition, l'humeur, la qualité de vie (85,99,100).

Une nouvelle approche plus centrée sur la qualité de vie et le rétablissement personnel de l'utilisateur a vu le jour suite au combat des militants du Consumer/Survivor Movement. Il s'agit d'utilisateurs de la psychiatrie se considérant comme « survivants » de leur prise en charge dans le système de santé mentale, dont les prémices du combat débutent à Londres au XVIII^e siècle et connaissent leur texte clé dans les années 70 aux Etats-Unis via l'ouvrage de Judi Chamberlain *On Our Own : Patient Controlled Alternatives to the Mental Health System*. L'un des reproches principaux est que la psychiatrie se base sur des connaissances scientifiques excluant les connaissances expérientielles que peuvent apporter les personnes atteintes de troubles mentaux.

Ce mouvement a permis l'essor d'une nouvelle approche basée sur le rétablissement et non plus la guérison des personnes atteintes de troubles psychiatriques sévères. Il est

composés de notions essentielles comme l'espoir, l'empowerment, l'identité ou encore redonner du sens à sa vie (101). Il vise à remettre la personne atteinte de maladie psychique au centre de la prise en charge, et donne un nouveau souffle au concept de décision médicale partagée.

En résumé :

- L'apparition des antipsychotiques a contribué à permis de diminuer l'impact des symptômes positifs.
- Les symptômes négatifs et cognitifs sont eux mieux pris en charge par les thérapies non médicamenteuses

4 FATIGUE ET SCHIZOPHRENIE

4.1 DEFINITIONS

Définir la fatigue sur le plan médical n'est pas aisé pour les scientifiques de par sa composante essentiellement subjective. C'est pourtant une des plaintes les plus fréquentes en médecine de ville : entre 10 et 25 % selon les études (102,103). On retrouve donc plusieurs définitions dans la littérature. Parmi les plus fréquentes, la fatigue est décrite comme une sensation submergeante d'épuisement, ou de manque d'énergie, présente même en période d'inactivité, avec l'impression que les efforts requis pour produire une action semblent disproportionnés, et entraînant une perception d'incapacité à produire des efforts physiques ou mentaux (33,104).

On parle également de fatigue physiologique ou périphérique correspondant à la perte de force musculaire lors d'une activité physique ou en lien avec une dysfonction d'un organe en raison d'une baisse de substrat, alors que la fatigue psychologique ou centrale est associée au stress et aux émotions et peut se définir par une sensation de fatigue causée par l'ennui, le manque d'exercice ou un stress mental résultant en un manque d'énergie et une dépression (105).

Tour à tour symptôme dans les maladies inflammatoires, infectieuses, neurologiques, cancéreuses et psychiatriques, syndrome, état normal de la vie de tous les jours, c'est une des plaintes les plus fréquentes en soins généraux (106), qui comprend une aversion à l'effort et/ou des performances objectivement abaissées, avec une composante physique, psychologique voire sociologique (105) dont les causes sont encore mal comprises.

Etant donné les nombreuses définitions, il existe de nombreuses échelles de mesure de la fatigue. Parmi les plus connues, Fatigue Severity Scale qui mesure l'impact de la fatigue, la Chalder Fatigue Scale qui mesure les symptômes liés à la fatigue et l'échelle multidimensionnelle de fatigue.

Une de façons les plus utiles pour caractériser la fatigue sur le plan médical est de différencier la fatigue aiguë de la fatigue chronique. La plupart du temps, la première est liée à une cause unique, est retrouvée chez les personnes en bonne santé et disparaît après du repos, une gestion du stress et n'a aucune ou peu de conséquence sur le fonctionnement. La seconde n'a pas de but précis, concernent souvent des populations déjà malades, et est perçue comme anormale, excessive, persistant dans le temps et ayant un impact majeur sur la qualité de vie (107).

Une autre possibilité est de rechercher non pas une cause, mais des facteurs qu'on peut qualifier de prédisposants, précipitants et de maintien. On peut citer comme facteur prédisposant être une femme, précipitant une perte d'emploi, et de maintien des troubles du sommeil (108).

Les liens entre fatigue et dépression ont été établis, la fatigue étant le deuxième critère le plus cité parmi les critères diagnostiques de l'épisode dépressif (109,110).

Concernant les troubles psychotiques et en particulier la schizophrénie et leurs possibles liens avec la fatigue, les études manquent cruellement dans ce domaine, alors que plusieurs raisons motiveraient de plus amples recherches. Tout d'abord, le handicap important et le retentissement causé par la fatigue en faisant une cible de thérapeutique. Ensuite, on peut émettre l'hypothèse que la fatigue aurait tendance à aggraver les symptômes de la schizophrénie au regard des dimensions retrouvées dans la définition de la fatigue. Enfin, plusieurs pistes semblent indiquer une association entre fatigue et schizophrénie. On a pu voir précédemment les rôles joués par le système immunitaire, et

les atteintes cognitives dans le développement de la maladie, et nous développerons dans le paragraphe suivant entre autre l'importance de la dopamine.

4.2 LA FATIGUE, SYMPTÔME NEGATIF ?

Nous allons ici nous intéresser à l'aspect mental de la fatigue. Tout le monde a pu expérimenter cette sensation après un effort prolongé, et à l'inverse, il est difficile de maintenir une tâche soutenue au même niveau lorsque l'on est fatigué. De plus, la motivation joue un rôle important dans ce domaine. En effet, si on parle de balance effort/récompense, la fatigue peut être définie comme l'inadéquation entre l'effort nécessaire à l'obtention de la récompense. Si celui-ci est trop important, la personne se désengagera de l'action, se sentant fatiguée (111). Ainsi, la fatigue mentale peut se définir par une difficulté chronique à initier ou maintenir des tâches cognitives et/ou des tâches physiques requérant une motivation interne, en l'absence d'atteintes motrices ou de dysfonctions cognitives notables. Il est donc important de souligner l'importance de la notion de récompense et donc de plaisir anticipé, altéré dans la schizophrénie.

Il est habituel pour beaucoup de praticiens de présenter les symptômes négatifs comme ce que la maladie enlève des fonctions habituelles. Cette différenciation a permis de mieux caractériser ce qui était observé cliniquement, et de proposer une autre distinction : les symptômes négatifs primaires et secondaires, ces derniers étant d'origine médicamenteuse ou environnementale et pouvant s'améliorer avec une intervention adéquate. A l'inverse, les premiers seraient de nature persistante, et ont fait l'objet d'une classification spécifique appelée le syndrome déficitaire (112,113).

Les symptômes négatifs regroupent classiquement l'émoussement des affects, la pauvreté du discours ou alogie, l'amotivation, l'anhédonie et le retrait social. Plusieurs échelles cliniques sont utilisées pour la clinique et la recherche. Parmi les plus connues, la SANS ou Andreasen's Scale for the Assessment of Negative Symptoms, la PANSS ou Positive and Negative Syndrome Scale et la BPRS ou Brief Psychiatric Rating Scale. La SANS est l'échelle couvrant le plus de symptômes, dont la baisse de motivation traduit par l'anhédonie et l'apathie (112).

L'une des explications serait l'intrication entre anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles au niveau du lobe temporal et frontal. Ainsi, il a pu être observé en imagerie fonctionnelle que les patients atteints de schizophrénie ressentait le plaisir comme les sujets contrôle y compris ceux chez qui on retrouvait une hypo-expressivité émotionnelle (112,114). Par contre, des dysfonctionnements cérébraux liés à l'anticipation du plaisir, et donc de l'effort ont été observés en imagerie fonctionnelle et implique les noyaux accumbens et caudé en relation avec le cortex préfrontal (114–116), faisant intervenir entre autre la dopamine comme le montre la figure ci-dessous.

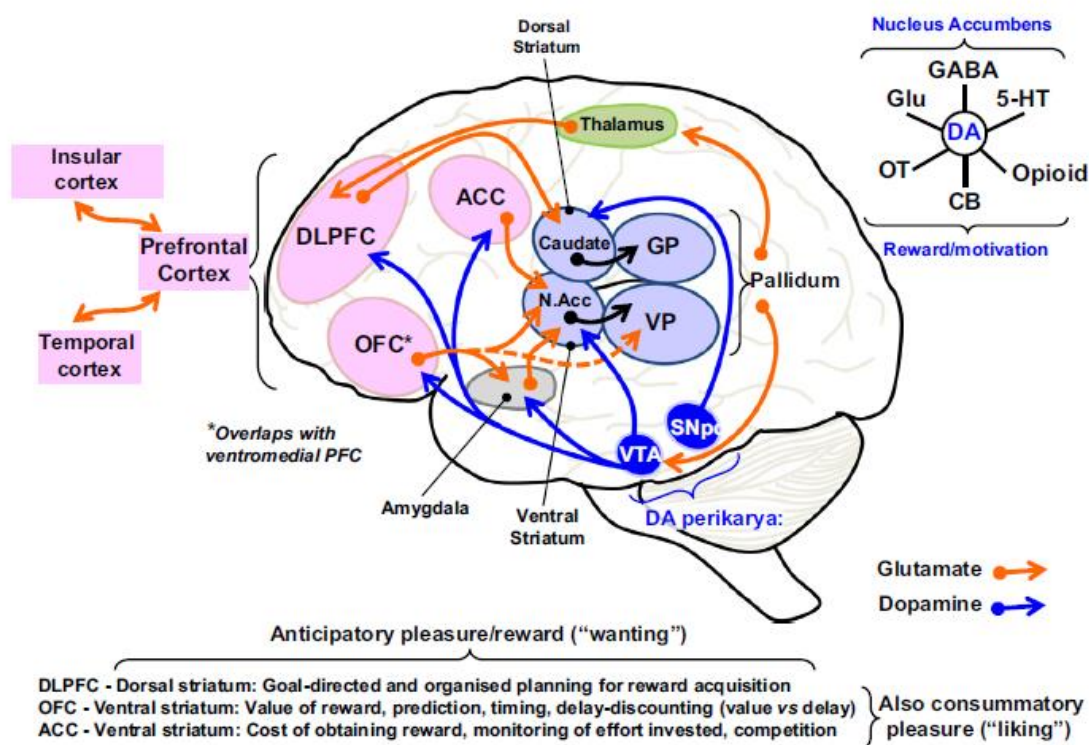


Figure 4 : Circuit de la récompense et ses structures principales. DLPFC = Cortex dorso latérale préfrontal. OFC = Cortex fronto-orbitaire. ACC = Cortex cingulaire antérieur.

Ainsi, un des éléments clés composant la motivation est la perception de la récompense par rapport à ses besoins ou ses désirs, avec une mise à jour en fonction des expériences passées et du délai nécessaire à l'obtention de celle-ci. Les structures cérébrales concernées sont essentiellement le cortex orbitofrontal, le noyau accumbens mais aussi probablement l'insula, l'hippocampe et l'amygdale, toutes ces connexions étant perturbées dans la schizophrénie. Ensuite, obtenir la récompense va nécessiter un effort et donc un coût physique et/ou cognitif, processus qui fait intervenir le cortex cingulaire antérieur, lui aussi impacté comme vu précédemment dans la schizophrénie. Enfin, toutes

ces actions ont lieu dans un environnement donné qui va nécessiter des actions dirigées dans le but d'obtention de la récompense, fonction qui semble assurée par le cortex préfrontal dorsolatéral faisant entre autre intervenir la dopamine ou l'adrénaline, et qui est relié aux fonctions exécutives (planification, organisation, coordination). L'altération de cette structure dans la schizophrénie permet donc d'expliquer en partie la difficulté à initier et maintenir une action dirigée, à adopter un comportement en vue d'obtenir une récompense. A souligner également la connexion de ces processus avec les structures cérébrales du vécu émotionnel et de la mémoire épisodique comme l'amygdale, l'hippocampe, le lobe temporal.

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre symptômes négatifs et symptômes cognitifs, le plus souvent modérée, alors qu'il n'en ait pas retrouvé entre symptômes positifs et cognitifs (117).

En général, les atteintes cognitives dans la schizophrénie se retrouvent dans les fonctions cognitives supérieures que sont l'attention soutenue, les fonctions exécutives, la mémoire de travail visuo-spatiale et verbale, les processus d'apprentissage et le langage.

Néanmoins, les travaux récents tendent vers l'hypothèse que l'origine étiologique de ces deux dimensions seraient distinctes, et que la corrélation entre elles serait due à l'absence de précision des outils utilisés pour les mesurer (118).

Ainsi, pour résumer, la schizophrénie entraîne des difficultés à rassembler les informations, faire le lien avec des expériences passées agréables et être motivé par une action nécessitant un effort dans le but d'obtenir une récompense (114,119–122).

En résumé :

- La fatigue est une plainte fréquente en médecine ambulatoire
- La fatigue fait intervenir deux dimensions : mentale et physique.
- Elle fait intervenir les noyaux gris centraux et les réseaux dopaminergiques.
- Il existe une dimension liée à la motivation, l'effort et le plaisir anticipé, impactée dans la schizophrénie.

4.3 FATIGUE ET SOMMEIL

A priori, la première idée qui vient quand on interroge quelqu'un qui se plaint de fatigue est d'explorer le sommeil. Celui-ci est un processus physiologique complexe et vital, propre à quasiment l'ensemble du monde vivant et peut être défini comme un état naturel réversible récurrent caractérisé par la suspension de la vigilance et une activité motrice et métabolique réduite (123,124). Il est admis pour la plupart des chercheurs que le sommeil n'a pas une mais plusieurs fonctions, dont le développement, la modulation de l'immunité et la cognition.

L'étude du sommeil via la polysomnographie comprenant entre autre un électroencéphalogramme et un électromyogramme a permis de diviser le sommeil en deux phases : le sommeil paradoxal ou sommeil REM (Rapid Eye Movement) et le sommeil lent ou sommeil NREM (Non Rapid Eye Movement). Ce dernier est également divisé en 3 phases, N1 ou phase de transition, N2 ou sommeil léger et N3 ou sommeil profond.

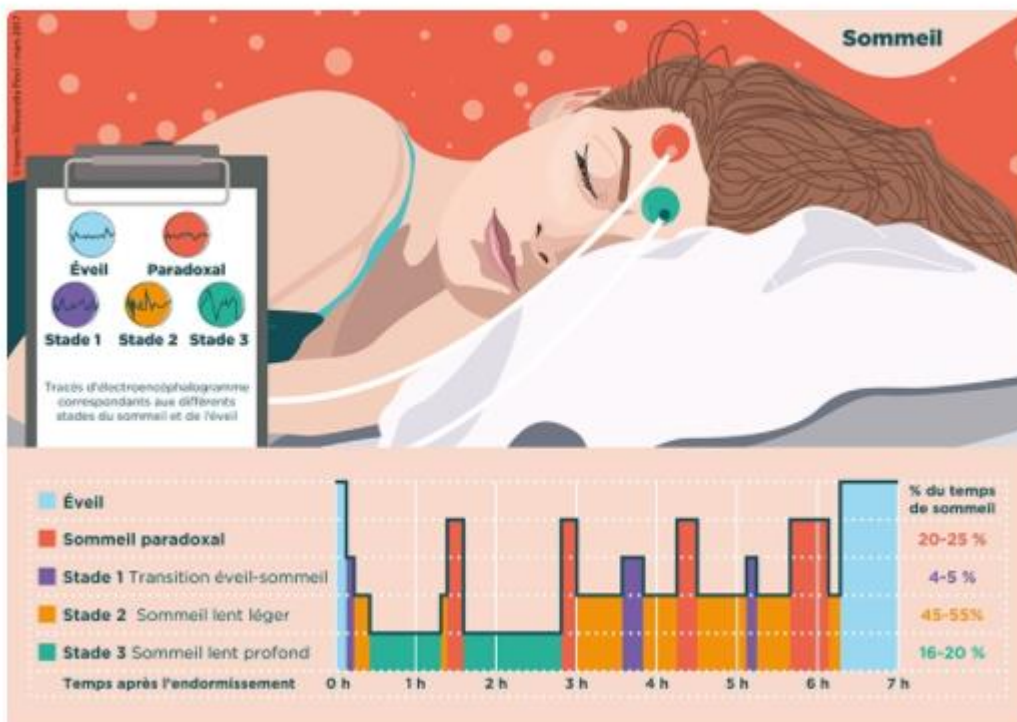


Figure 5 : Les différents stades du sommeil

En général, la transition d'éveil au sommeil commence par N1, N2 puis N3 ; au bout de 80 à 100 minutes survient le sommeil paradoxal. Chaque cycle dure en moyenne 90 minutes ; le sommeil correspond à l'enchaînement de plusieurs cycles, dont le nombre varie entre 3 et 6 (125,126).

L'enchaînement des cycles est contrôlé par deux processus majeurs que sont les systèmes circadiens et homéostatiques. Le rythme circadien, que l'on a vulgarisé comme « l'horloge interne », dont la durée est proche de 24h, fait intervenir plusieurs facteurs dont la mélatonine, produite en situation d'obscurité par la glande pinéale ou épiphyse et synchronise les fonctions biologiques en fonction de la lumière naturelle correspondants aux cycles jour/nuit. Le processus homéostatique régule lui la pression de sommeil qui augmente durant l'éveil et disparaît pendant le sommeil via le biais de l'adénosine notamment.

En fonction du stade de la maladie et du traitement, les troubles du sommeil sont un symptôme souvent rapportés chez 30 à 80% des patients atteints de schizophrénie. Parmi les plaintes, on retrouve des difficultés à l'endormissement, des cauchemars, des périodes prolongées d'éveil, un temps au lit augmenté (126–129). Il est habituel de retrouver des perturbations du sommeil dans les phases aiguës de la maladie ; des périodes d'insomnies sont également souvent un signe de rechute imminente. Il est cependant intéressant de noter qu'on retrouve également ces difficultés chez des personnes naïves de tout traitement, mais également chez des patients stables (130,131).

Ces plaintes subjectives ont été objectivées en laboratoire par des études faisant appel à la polysomnographie ou l'actimétrie. L'actimétrie est un autre moyen d'étudier le rythme veille-sommeil. L'actimètre est un petit appareil de la taille d'une montre qui se porte le plus souvent au poignet non dominant. À l'intérieur une cellule piézo-électrique permet de détecter les accélérations des mouvements. Parmi les données mesurées, on retrouve la latence d'endormissement, la durée totale de sommeil, la durée d'éveil, le taux d'efficacité du sommeil soit le ratio de temps total de sommeil sur le temps passé au lit. Une méta-analyse de 2004 de différentes études en polysomnographie sur des personnes avec un diagnostic de schizophrénie et non traitées ont mis en évidence des différences sur la latence d'endormissement, la durée totale de sommeil et le taux d'efficacité du sommeil (132). Une autre méta-analyse plus récente, de 2017, mettait en évidence des

différences quantitatives et qualitatives dans la plupart des variables étudiées en polysomnographie chez des patients atteints de schizophrénie, avec des particularités selon le statut de médication (133), dont notamment une latence à l'endormissement augmentée, une durée totale de sommeil plus courte, un temps de sommeil lent profond et paradoxal raccourci. Une étude de 2012 chez vingt patients atteints de schizophrénie retrouvait elle une latence à l'endormissement et une durée totale de sommeil augmentées (134).

Une mauvaise qualité de sommeil est inversement corrélée à la qualité de vie même après correction des effets du traitement et de la dépression (135,136).

Avoir un trouble du sommeil est également liée à une augmentation des hallucinations, d'idées délirantes et de désorganisation cognitive (137).

L'étude réalisée par Waters et col. chez des personnes atteintes de troubles psychotiques met en évidence des liens entre la fatigue et la santé perçue, mesurée via l'échelle multidimensionnelle SF-36. Les scores étaient plus bas dans les sous-groupes avec symptômes de fatigue seuls ou plaintes de troubles du sommeil et fatigue associés (129).

Plusieurs hypothèses sont à l'étude pour expliquer ces anomalies. Tout d'abord, les neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, l'histamine ou encore le glutamate semblent jouer un rôle dans l'éveil et le sommeil. Par exemple chez la souris, l'administration d'agonistes des récepteurs dopaminergiques de type D1 favorisent l'éveil, diminuent le sommeil paradoxal et le sommeil lent profond alors que l'administration de petites doses d'agonistes des récepteurs de type D2 produit l'effet inverse (138).

Des liens entre sommeil et anomalies cérébrales retrouvées chez les patients atteints de schizophrénie ont également été décrites, notamment la largeur du troisième ventricule qui était corrélée négativement à la durée de sommeil, l'atrophie du cortex préfrontal en lien avec le nombre de réveils (126).

Des dysrégulations du système circadien ont été mises en valeur par plusieurs études. Ont été décrites des anomalies pouvant aller de la décalage de phase à une désynchronisation complète (134,139), mais également des différences de sécrétion de mélatonine. La mélatonine est habituellement considérée comme un marqueur endocrine du rythme circadien. Dans une méta-analyse de 2019, la mélatonine était retrouvée abaissée chez les participants ayant un diagnostic de schizophrénie. La production de

mélatonine était également décalée (140). Chez des patients atteints de schizophrénie, il a été retrouvé une désynchronisation entre le pic de mélatonine et l'horaire de coucher entraînant de mauvaises performances cognitives (139).

Ces différences sont à considérer avec prudence car le rôle des antipsychotiques sur la sécrétion de mélatonine n'est pas encore connu. Par ailleurs, l'influence de ceux-ci de manière générale sur le sommeil a été peu étudiée.

Kamath et col. ont résumé dans ce tableau les différences entre les antipsychotiques de première et de seconde génération sur les variables du sommeil étudiées en polysomnographie.

Tableau 1 : Effet des antipsychotiques sur les différents stades du sommeil

Table 1 Effects of antipsychotic medications on polysomnography sleep variables		
Antipsychotic	Increased	Decreased
Clozapine	TST, SE, stage N2	WASO, SOL, SWS ^a
Olanzapine	TST, SE, stage N2, SWS, REM-D	WASO, SOL, stage N1
Paliperidone	TST, SE, stage N2, REM sleep time	SOL, stage N1, # AW, Time awake
Quetiapine ^b	TST, SE, stage N2	SOL, WASO, REM sleep time
Ziprasidone ^b	TST, SE, stage N2, SWS, REM-L	WASO, #AW, stage N1, REM-D, REM%
Risperidone	Sleep maintenance, SWS ^a	—
Haloperidol	TST, stage N1, REM-L	SOL, stage N2, WASO
Chlorpromazine	TST, SWS, REM-L	SOL, WASO

Abbreviations: #AW, number of awakenings; REM, rapid eye movement; REM%, percentage of REM; REM-D, REM-density; REM-L, REM latency; SE, sleep efficiency; stage N1, stage 1 sleep; stage N2 sleep, stage 1 sleep; SOL, sleep-onset latency; SWS, slow wave sleep; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset.

^a In some studies.

^b Studies conducted in normal subjects.

Enfin, la sédation liée au traitement est rapportée de longue date par les patients traités par des antipsychotiques. C'est un effet secondaire parfois difficile à distinguer de la symptomatologie négative, de la dégradation cognitive en lien avec l'évolution de la maladie, mais également de la fatigue. Les antipsychotiques sont essentiellement des bloqueurs dopaminergiques, mais aussi des récepteurs histaminiques, sérotoninergiques, noradrénergiques entre autres. La sédation ressentie est en corrélation avec le dosage de la molécule, l'affinité aux récepteurs histaminiques H1, ainsi que la concentration nécessaire pour que la majorité des dits récepteurs soient occupés (141).

L'étude CATIE comparant l'efficacité de cinq antipsychotiques (olanzapine, perphénazine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) retrouvait un pourcentage de somnolence respectivement à 31, 28, 31, 28 et 24%, sans différence significative entre les molécules (142). Une autre étude de 2013 comparant l'asénapine, l'olanzapine, la rispéridone et l'halopéridol retrouvait des taux d'incidence de sédation au bout de six semaines de traitement à 13.1, 19.1, 8.5 et 5.2% contre 6.9% pour le placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre la rispéridone, l'halopéridol et le placebo (143).

Concernant la prise en charge des troubles du sommeil, la réponse la plus souvent apportée par les cliniciens est médicamenteuse, en cherchant à atteindre une sédation par l'augmentation ou l'ajout d'un antipsychotique ou en introduisant un traitement hypnotique. En 2019, Reeve et col. ont mis en évidence chez des patients de moins de trente ans atteints d'un trouble psychotique que la moitié avait abordé avec un professionnel de santé l'existence d'un ou de trouble du sommeil, et que 56.7% de ces mêmes patients avaient reçu un traitement, la majorité (61.8 %) étant non recommandé (antipsychotique ou antidépresseur) (137). Or sédation n'est pas équivalent à endormissement, et l'augmentation de la sédation peut favoriser l'arrêt de l'antipsychotique.

En population générale, le traitement de première intention pour l'insomnie est la thérapie cognitivo-comportementale (144–147), avec des effets retrouvés notamment sur le temps de latence d'endormissement ou le taux d'efficacité du sommeil (147), sans toutefois d'effet sur les paramètres observés en polysomnographie (148). Chez les personnes atteintes de troubles psychotiques, il existe malheureusement peu d'études. Une étude pilote semble montrer des résultats prometteurs avec une baisse de l'Index de Sévérité d'Insomnie et de la fatigue rapportée (149). Aucun essai contrôlé randomisé de grande ampleur n'a encore été mené.

En résumé :

- On retrouve des perturbations subjectives et objectives du sommeil dans la schizophrénie.
- Celles-ci sont liées à la maladie mais aussi au traitement.
- Les troubles du sommeil ont un impact sur les idées délirantes, les hallucinations, la thymie et la qualité de vie.
- Il est important de les prendre en charge de manière adaptée.

4.4 IMMUNITE, INFLAMMATION ET FATIGUE

Les études du lien entre fatigue et marqueurs biologiques de l'inflammation existent dans de nombreuses pathologies, notamment le cancer, les maladies auto-immunes ou les troubles de l'humeur, retrouvant principalement la présence augmentée d'IL-6, du TNF α (150–152).

Un modèle explicatif de la fatigue dans le cancer a été proposé.

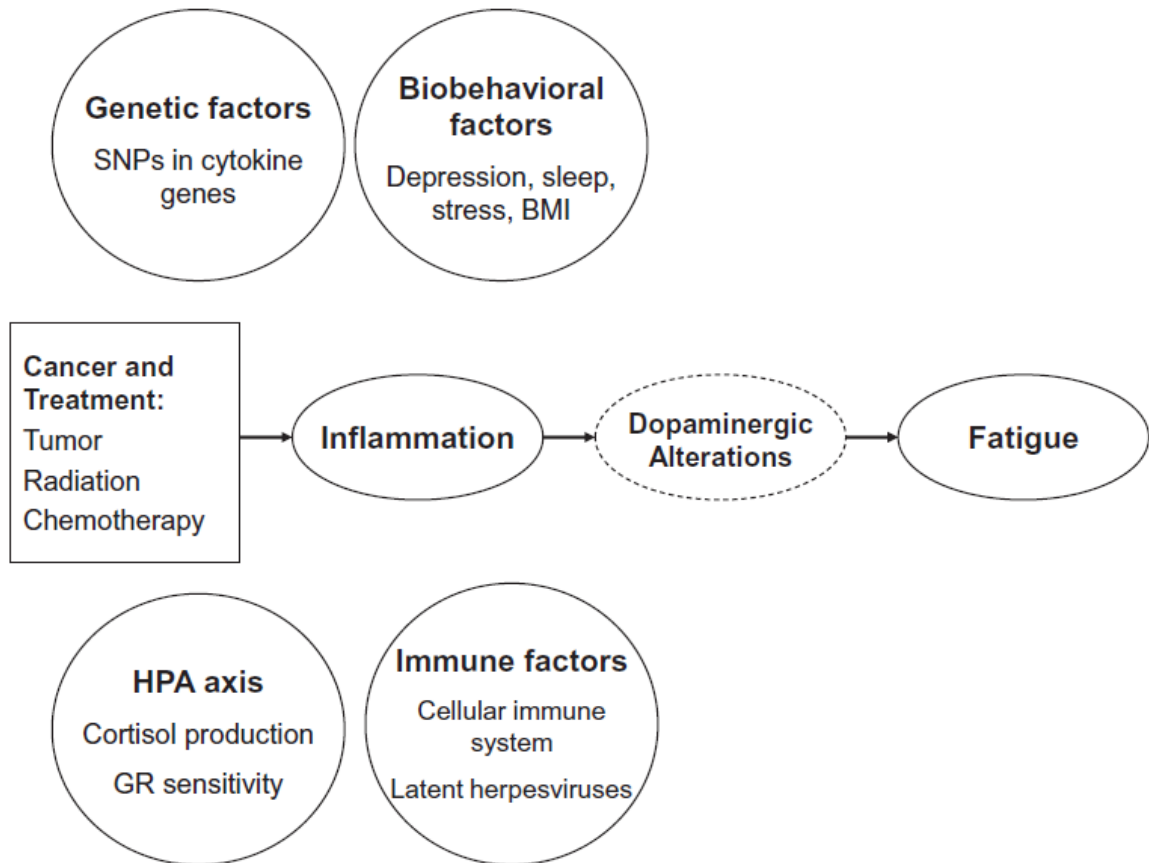


Figure 6: Modèle physiopathologique de la fatigue dans la prise en charge du cancer

L'administration d'interféron α , cytokine recombinée naturellement présente dans le corps et utilisée dans le traitement contre l'hépatite, le cancer du rein ou certains lymphomes dans un essai contrôlé a provoqué chez 80% des patients l'apparition de fatigue (153).

Une étude GWAS de 2018 a retrouvé un lien entre sensation fréquente de fatigue rapportée et des gènes intervenant dans la schizophrénie, mais aussi la CRP, les LDL, le poids, l'IMC ou la dépression (154).

Comme décrit précédemment, le système immunitaire fait intervenir différentes cellules communiquant via des cytokines. Cette communication est perçue par le cerveau qui en réponse à l'inflammation périphérique s'organise afin d'adapter le comportement et le métabolisme, provoquant la modification des priorités habituelles. Le nouveau but de l'organisme est de survivre, entraînant donc une réduction des efforts et de la motivation (150). A l'échelle moléculaire, on retrouve donc une influence de l'inflammation sur la transmission dopaminergique. En effet, on sait que les lymphocytes B, T, NK, la microglie, les macrophages et d'autres cellules immunitaires expriment à leur surface des récepteurs

dopaminergiques. Globalement, l'activation du système immunitaire fait baisser la quantité de dopamine, en sensibilisant les neurones à dopamine aux neurotoxines, en inhibant les récepteurs dopaminergiques via l'activation de récepteur d'adénosine et en boostant le transport de dopamine, abaissant de fait la quantité de dopamine disponible dans les synapses.

Au niveau structurel, on retrouve des atteintes au niveau du circuit striatofrontal de la récompense, et comme vu précédemment, provoque une altération de la perception de l'effort nécessaire aux activités quotidiennes, comme illustré ci-dessous. Une diminution du volume striatal a pu être observée chez des patients traités par interféron α pour une hépatite C, l'effet étant corrélé à l'intensité de la fatigue (150,155).

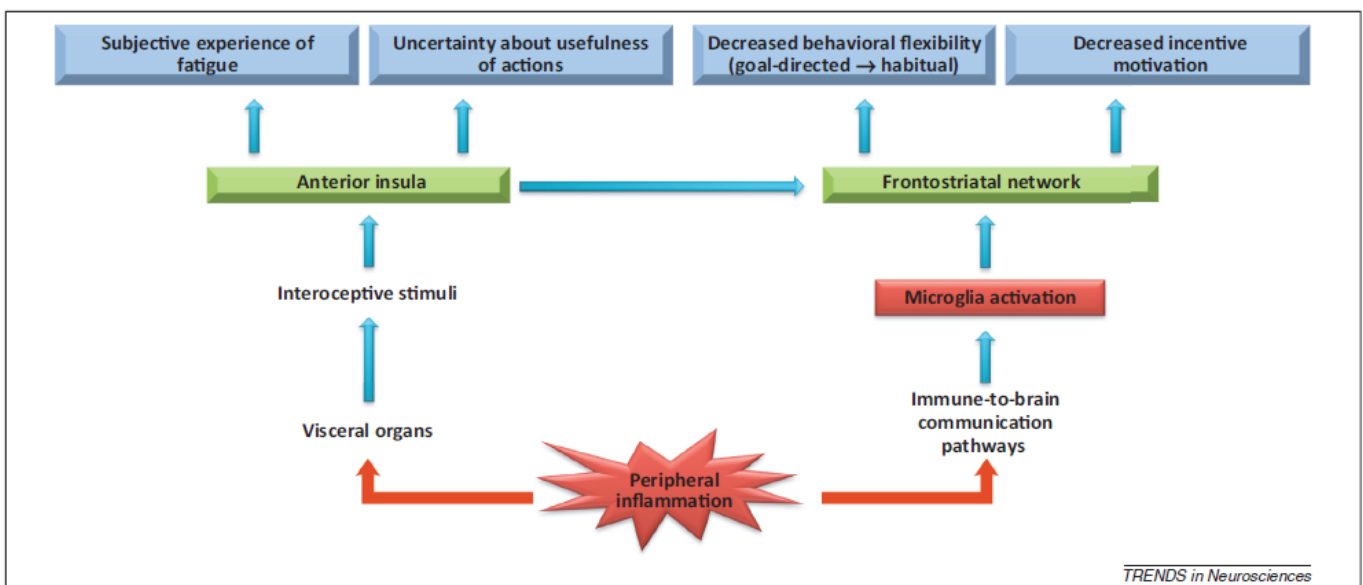


Figure 7 : Modèle explicatif du lien entre fatigue, système immunitaire et structures cérébrales responsables des comportements intriqués.

En reprenant l'hypothèse que la schizophrénie induise un état inflammatoire chronique, on comprendrait pourquoi la sensation de fatigue semble si fréquente.

En résumé :

- La fatigue est multifactorielle et possède plusieurs fonctions.
- L'inflammation provoque des libérations de cytokines pro-inflammatoires induisant la sensation de fatigue.
- La fatigue serait une réponse adaptative à l'agression subie par l'organisme afin d'orienter les comportements dans de nouveaux objectifs.

4.5 PRISE EN CHARGE DE LA FATIGUE

A ce jour, il n'existe aucune prise en charge spécifique de la fatigue dans la schizophrénie validée dans la littérature. Quelques études ont été menées sur l'effet de stimulants en tant que traitement adjuvant, notamment le modafinil, utilisé dans les troubles du sommeil comme la narcolepsie. Une première méta-analyse de 2014 montrait un léger effet sur la réduction de symptômes négatifs, et aucun effet sur la fatigue (156). Une autre méta-analyse récente (157) ne montre pas d'effet de celui-ci, que ce soit sur les symptômes ou la cognition.

En revanche, on retrouve des études dans d'autres maladies. Pour illustrer les thérapeutiques existant à l'heure actuelle concernant le symptôme fatigue, vont être abordées ici la maladie de Parkinson, le syndrome de fatigue chronique et la sclérose en plaques.

4.5.1 LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques est une maladie chronique auto-immune touchant le système nerveux central, débutant en général entre 20 et 45 ans. Elle entraîne une démyélinisation des axones qui se traduisent par des atteintes motrices, sensibles, cognitives avec un

degré variable de handicap. Néanmoins, il s'agit de la première cause de handicap d'origine non traumatique en France chez les jeunes adultes.

Comme la schizophrénie, le poids économique de la maladie dû notamment au taux faible d'emploi est important, notamment en raison de la fatigue, qui est décrit comme l'un des symptômes ayant le plus d'impact sur la qualité de vie, et est un facteur prédictif important de la perte d'emploi (158).

Il est également rapporté chez 75 à 80 % des personnes malades (159,160). Pourtant, la fatigue reste mal comprise et sous-estimée, à cause de sa subjectivité, de l'absence d'outil de référence permettant de l'évaluer, et de sa composante multifactorielle illustrée par la figure ci-dessous. L'imagerie fonctionnelle a permis de souligner des différences d'activation du thalamus chez les personnes malades contrairement aux sujets contrôles (161). Comme dans la schizophrénie, on retrouve le rôle joué par l'inflammation, le sommeil, et la dépression (162).

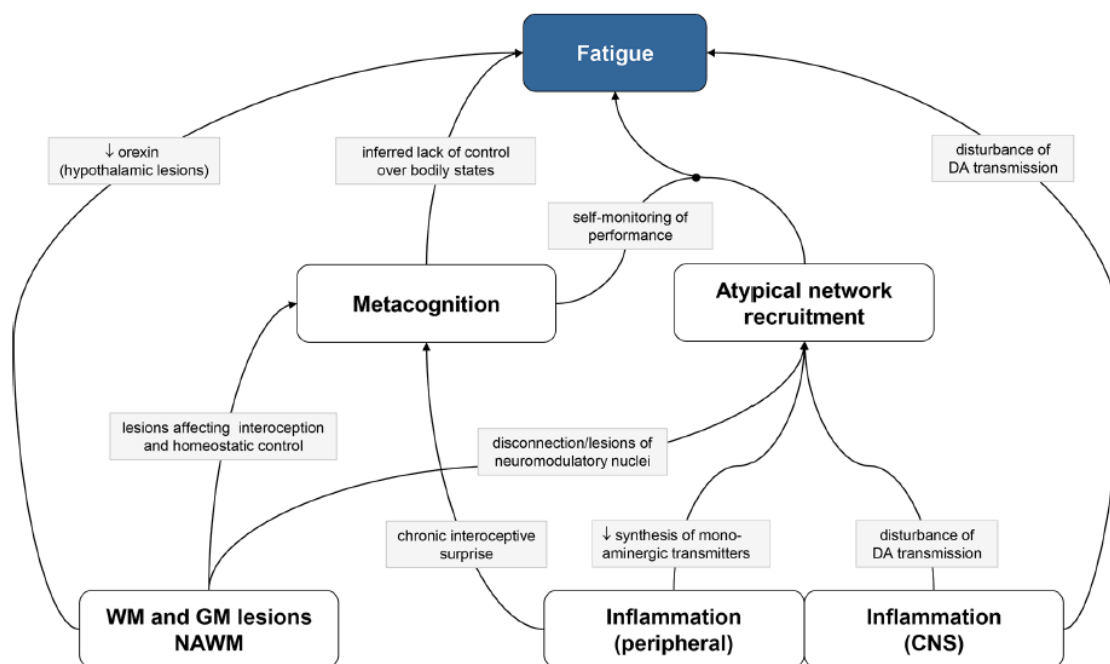


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques de la fatigue dans la sclérose en plaques.

La prise en charge est donc souvent complexe et s'appuie la plupart du temps dans un premier temps par l'élimination de toutes les causes non liées à la maladie et ensuite sur une combinaison de stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses.

L'amantadine est d'abord un traitement antigrippal, également utilisé dans la maladie de Parkinson en raison de ses capacités à libérer de la dopamine au sein du striatum. Une

revue Cochrane de 2003 a conclu qu'il n'y avait pas d'efficacité (163), ce qui a été de nouveau confirmé par la suite (164).

Le modafinil est une molécule psychostimulante utilisée dans les troubles du sommeil comme la narcolepsie ou le syndrome d'apnée du sommeil. Les résultats sont peu convaincants. En effet, une revue de 2017 retrouvait un niveau de preuve faible dans l'utilisation de la molécule tandis qu'une méta-analyse publiée cette même année ne trouvait pas de résultats significatifs en faveur du modafinil (164,165).

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) adaptée à la prise en charge de la fatigue dans la sclérose en plaques a pu montrer une efficacité modérée au bout de huit à dix semaines, selon une méta-analyse de 2016. Les différents programmes permettaient entre autre d'identifier et de combattre les pensées néfastes, de planifier des activités, identifier et gérer les stressseurs. Les résultats sur le maintien de l'efficacité dans le temps étaient contradictoires, et nécessiteront d'autres recherches afin de pouvoir développer des interventions qui durent dans le temps (166). On peut s'attarder un instant sur une prise en charge de TCC basée sur la conservation de l'énergie qui semble montrer des résultats intéressants. Le but est de normaliser les expériences de fatigue et de réduire les dépenses d'énergie en adaptant le temps d'activité et le temps de repos. Les résultats ont montré une réduction de la fatigue physique et mentale, et ce type de programme est recommandée en toute confiance pour la gestion de la fatigue dans la sclérose en plaques (166,167)

L'activité physique est souvent recommandée de principe pour lutter contre le déconditionnement à l'effort, améliorer la perception de la santé et diminuer la fatigue. Même si les interventions varient, une revue et méta-analyse Cochrane de 2015 a retrouvé un effet modéré de l'activité physique sur la fatigue en terme de réduction de score des différentes échelles de fatigue utilisées. Cependant, au vu des différences méthodologiques, de la faible taille des échantillons et du manque d'informations quand à certains sujets participants, ces résultats doivent être interprétés avec précaution (168).

4.5.2 LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Ce syndrome récent identifié dans les pays anglosaxons au milieu des années 80 est classé dans les maladies neurologiques. Il est également appelé encéphalomyélite myalgique, syndrome post-viral ou intolérance systémique à l'effort.

Cette maladie est caractérisée par une fatigue intense et handicapante, non améliorée par le repos et causant une réduction significative des activités. La fatigue ne peut être expliquée par une cause psychiatrique ou somatique et dure depuis au moins 6 mois et doit être accompagnée d'au moins quatre symptômes parmi huit.

Comme de nombreuses maladies chroniques, les personnes touchées par ce syndrome ont une qualité de vie réduite, un taux de chômage plus important et représentent un coût économique non négligeable estimé à vingt mille dollars par personne diagnostiquée aux Etats-Unis, soit 9.1 milliards de dollars (169). Pour l'instant, malgré plusieurs années de recherche, l'étiologie et les mécanismes physiopathologiques demeurent floues aux yeux des chercheurs. En conséquence, il n'existe pas d'échelles ou de test suffisamment sensible ou spécifique permettant de diagnostiquer cette maladie, ni de traitement faisant consensus.

En pratique, le but des traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques est d'améliorer la qualité de vie en réduisant l'impact des symptômes et de traiter les comorbidités souvent présentes comme la dépression, les douleurs et les troubles du sommeil. Deux prises en charges ont pu montrer une preuve d'efficacité : la thérapie cognitivo-comportementale et l'activité physique.

La TCC vise à changer les comportements et les croyances responsables de la sévérité de la maladie. Une revue Cochrane de 2008 montre un effet en faveur de l'intervention : 40 % contre 26 % pour le traitement habituel sur la fatigue. Les résultats étaient plus mitigés concernant le maintien de l'effet dans le temps (170). Une seule étude pour le moment a observé les effets de la TCC jusqu'à plus de cinq ans après l'intervention. 70 % des participants ne se sentaient plus diminués par la fatigue, plus de la moitié travaillait de manière rémunérée. Par contre, le score de sévérité de la fatigue avait significativement augmenté (171).

Comme vu précédemment, on retrouve parmi les manifestations de la maladie des douleurs articulaires ou des troubles du sommeil, contribuant à la réduction des efforts physiques au quotidien, ce qui entraîne une désadaptation cardiovasculaire et musculaire contribuant au maintien des symptômes. Le but de la reprise d'activité physique progressive serait de casser cette boucle négative, tout en réduisant les sensations magnifiées lors de l'effort. Un essai clinique randomisé étudiant l'impact d'un programme d'activité physique progressive a montré une réduction de la fatigue et une amélioration de l'humeur et du sommeil (172). Une revue de 2017 incluant 8 études a permis de montrer une réduction de la fatigue concernant les interventions par thérapie graduée. Il était également observée une amélioration du fonctionnement, du sommeil et de la perception de l'état de santé. Concernant les autres critères comme la douleur, la dépression ou encore l'anxiété, étant donné la grande hétérogénéité des résultats, aucune conclusion ne pouvait être faite (173).

Un mot enfin concernant l'essai PACE. Le but était de comparer l'activité physique graduée ou la TCC ou un programme de gestion et de modulation d'énergie ajouté au traitement habituel versus traitement habituel seul. Les résultats concluaient à un effet positif modéré de la TCC et de l'activité physique et à un pourcentage de rétablissement significativement supérieur pour ces deux intervention (22 % contre 7%) (174,175). De nombreuses autres études se sont appuyées sur ces résultats prometteurs. Or, de nombreuses critiques se sont élevées concernant cet essai. En effet, ont été mis en lumière la réticence des auteurs à partager leurs résultats, la disparition et le remplacement de certaines données sans critère clinique le justifiant, des changements de définition du critère principal par rapport au protocole précédemment établi, que ce soit en lien avec la fatigue ou le rétablissement, des résultats basés sur des auto-questionnaires... Une réanalyse des données conformément au protocole initial a mis évidence des résultats beaucoup plus modestes voire non significatif. La TCC et l'activité physique ne réduisait pas la fatigue si on se tenait à une évaluation objective ; l'auto-évaluation montrait elle une amélioration de la perception de fatigue dans le groupe TCC (176).

4.5.3 MALADIE DE PARKINSON

Cette maladie est caractérisée par une perte de neurones dans certaines régions spécifiques du cerveau, les neurones à dopamine de la substance noire, entraînant une baisse de transmission dopaminergique dans la région motrice du striatum, mais également l'accumulation et l'agrégation d'une protéine, l' α -synucléine. Il est intéressant de noter qu'une des hypothèses étiologiques est également une neuro-inflammation. Cliniquement, le diagnostic se fait avec la présence des critères suivants :

- Bradykinésie
- Rigidité
- Et/ou tremblement de repos

Parmi les plaintes additionnelles, la fatigue est présente chez 33 à 58% des personnes malades, et apparaîtrait au tout début voire avant les symptômes moteurs . Celle-ci est fortement corrélée à la qualité de vie, y compris quand les facteurs tels que la dépression, le sommeil et la sévérité des symptômes moteurs sont contrôlés, et est considérée comme le symptôme le plus handicapant chez un tiers des patients (177). Comme dans la schizophrénie, celle-ci est malheureusement négligée et donc sous-diagnostiquée au profit des autres symptômes.

Parmi les thérapeutiques testées pour la prise en charge de la fatigue, on retrouve essentiellement des interventions pharmacologiques, mais aussi quelques interventions non pharmacologiques.

Comme dans les deux maladies illustrées précédemment, la prise de stimulants comme le modafinil ou le méthylphénidate a été testée et la preuve de leur efficacité n'a pas pu être démontrée, de même que les traitements non médicamenteux. Néanmoins ces résultats se basent sur des études avec de petits échantillons, ce qui augmente le risque de conclure à une absence de significativité alors qu'elle est présente (178,179).

4.5.4 UN ESSAI INEDIT : PROTOCOLE ENERGY

Il semble donc primordial d'établir une prise en charge validée pour la gestion de la fatigue dans la schizophrénie, or a priori, il n'existe aucun essai clinique dans la littérature autour de ce sujet, contrairement aux maladies citées précédemment : la sclérose en plaque, le syndrome de fatigue chronique et la maladie de Parkinson. Les liens entre schizophrénie et mise en jeu du système immunitaire ne cessent également de se construire, tout comme avec le microbiote.

Comme développé précédemment, si on prend l'exemple de la schizophrénie, la fatigue met en jeu plusieurs aspects physiques, cognitifs et biologiques, que l'on peut représenter par ce schéma :

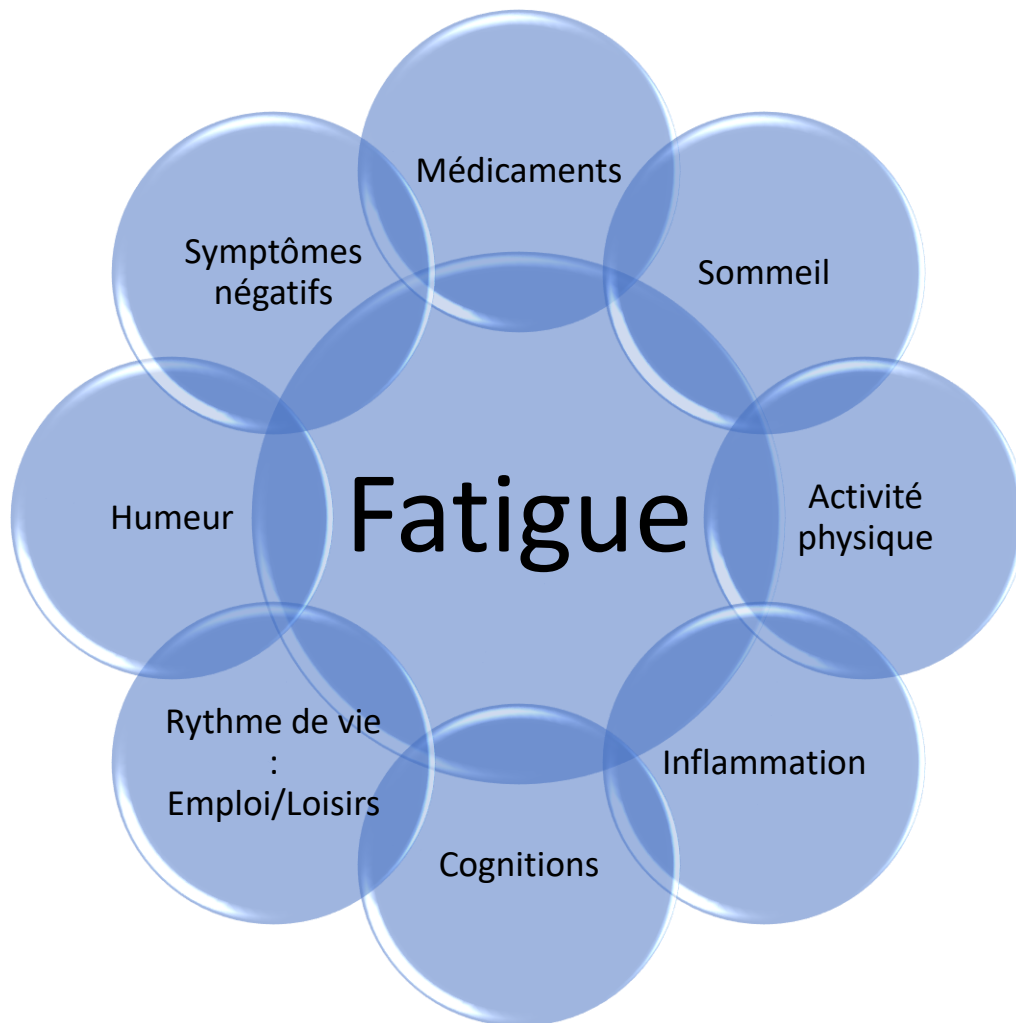


Figure 9 : Facteurs principaux influençant l'apparition de la fatigue

Les interventions non médicamenteuses étudiées se sont surtout essayées à modifier les cognitions et augmenter progressivement l'activité physique dans le but de diminuer la fatigue, mais aussi d'autres facteurs entrant en jeu, notamment l'humeur. Il semblerait qu'en modifiant un ou plusieurs facteurs, on puisse arriver à en toucher d'autres. Ainsi en traitant la fatigue, on pourrait observer une amélioration de l'humeur, du sommeil ou encore de la symptomatologie.

Les Prs CAPDEVIELLE et RAFFARD du CHU de Montpellier ont donc décidé de mener une étude randomisée multicentrique en simple aveugle inédite dont le principal objectif sera de comparer l'efficacité d'un programme de thérapie cognitivo-comportementale joint à une reprise d'activité physique graduée, au traitement habituel sur la sévérité de la fatigue, avec une évaluation à trois puis neuf mois après l'inclusion. Cette étude est financée dans le cadre du PHRC National 2018 et implique 10 centres : le CHU de Montpellier, le CHRU de Clermont-Ferrand, les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, l'hôpital Louis Mourier à Colombes, l'hôpital Charles Perrens à Bordeaux, l'hôpital Carremeau à Nîmes, le Centre Hospitalier Alpes Isère, l'hôpital le Vinatier à Lyon, l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille et enfin l'hôpital Chenevier à Créteil.

Les objectifs secondaires seront d'étudier les facteurs influant sur la sévérité de la fatigue, les facteurs prédictifs d'efficacité de l'intervention mais aussi l'impact sur les scores cliniques, la qualité de vie, l'humeur, le sommeil, l'activité physique quotidienne et des paramètres physiques et biologiques, notamment des marqueurs inflammatoires.

Les critères d'inclusions sont les suivants : être âgé entre 18 et 60 ans, signer le consentement, avoir un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM 5, avoir un suivi au moment de l'inclusion en hôpital de jour, d'avoir un score égal ou supérieur à 10 à l'inventaire multidimensionnelle de fatigue (MFI).

Les critères d'exclusions sont : antécédents de traumatisme crânien, de maladie neurologique, savoir ni lire ni écrire, grossesse ou allaitement, tout projet empêchant de pouvoir être présent aux temps nécessaires au programme.

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé à 100 dans chaque groupe, soit 20 par centre.

Le critère de jugement principal sera mesurée à l'aide du MFI, les critères de jugement secondaires utiliseront plusieurs échelles validées comme la PANSS, l'échelle de

Dépression de Calgary, l'index de sévérité d'insomnie, l'échelle de qualité de vie S-QoL, mais aussi des podomètres pour mesurer l'activité physique au rythme défini dans le tableau suivant :

Item	Screening	Baseline		Final Visit
	V0	V 1	V 2	V 3
Date		Day 0 +7 j	3 months ±15days	9 months ±15days
Informed consent	X			
Medical history	X			
Treatment		X	X	X
Socio-demographic data		X		
Clinical evaluation				
PANSS		X	X	X
CAINS		X*	X*	X*
CDSS		X	X	X
ISI		X*	X*	X*
SCI		X*	X*	X*
Fatigue				
MFI	X	X	X	X
Physical functioning				
IPAQ		X*	X*	X*
Quality of life and functioning				
S-QoL		X	X	X
FROGS		X	X	X
IMI-SR		X*	X*	X*
Cognitive assessment				
fNART		X		X*
CVLT		X		X*
TMT		X		X*
Biological measures				
Pedometer ¹		X	X	X
Physical examination and Vital signs ²		X	X	X
Blood sample		X*	X*	X*
Microbial translocation		X*	X*	X*

Le programme ENERGY comprend 14 sessions individuelles de thérapie cognitivo-comportementale, au rythme d'une par semaine où intervient un psychologue différent de celui qui effectuera les passations des échelles. Il s'agit d'une intervention développée

par Knoop et Bleijenberg et adaptée en français par Cantin et col. (180), qui comprend six modules centrés autour de la fatigue et du sommeil. Ils reprennent les principes clés de TCC concernant la psychoéducation, l'activation et les exercices comportementaux, la restructuration cognitive, la résolution de problèmes et la prévention de la rechute. Comme d'habitude dans une prise en charge TCC, les sessions comprendront l'élaboration d'un planning, la revue des exercices et l'introduction de nouvelles techniques à l'aide d'entretiens collaboratifs pour permettre l'intégration de celles-ci dans le quotidien du participant.

Les troubles cognitifs retrouvés fréquemment dans la schizophrénie ont été pris en compte et une adaptation a été réalisée en ajoutant des stratégies cognitives comme des aide-mémoires. Les sessions ont également été rendues plus concrètes

Comme détaillé précédemment, il a été retrouvé des taux de cytokines pro-inflammatoires plus élevés chez des personnes atteintes de schizophrénies comparé à une population contrôle, suggérant une participation de l'immunité dans la pathogenèse de la maladie. Or, le microbiote semble également jouer un rôle clé dans le développement du système immunitaire inné et acquis, comme le montre le schéma ci-dessous (181).

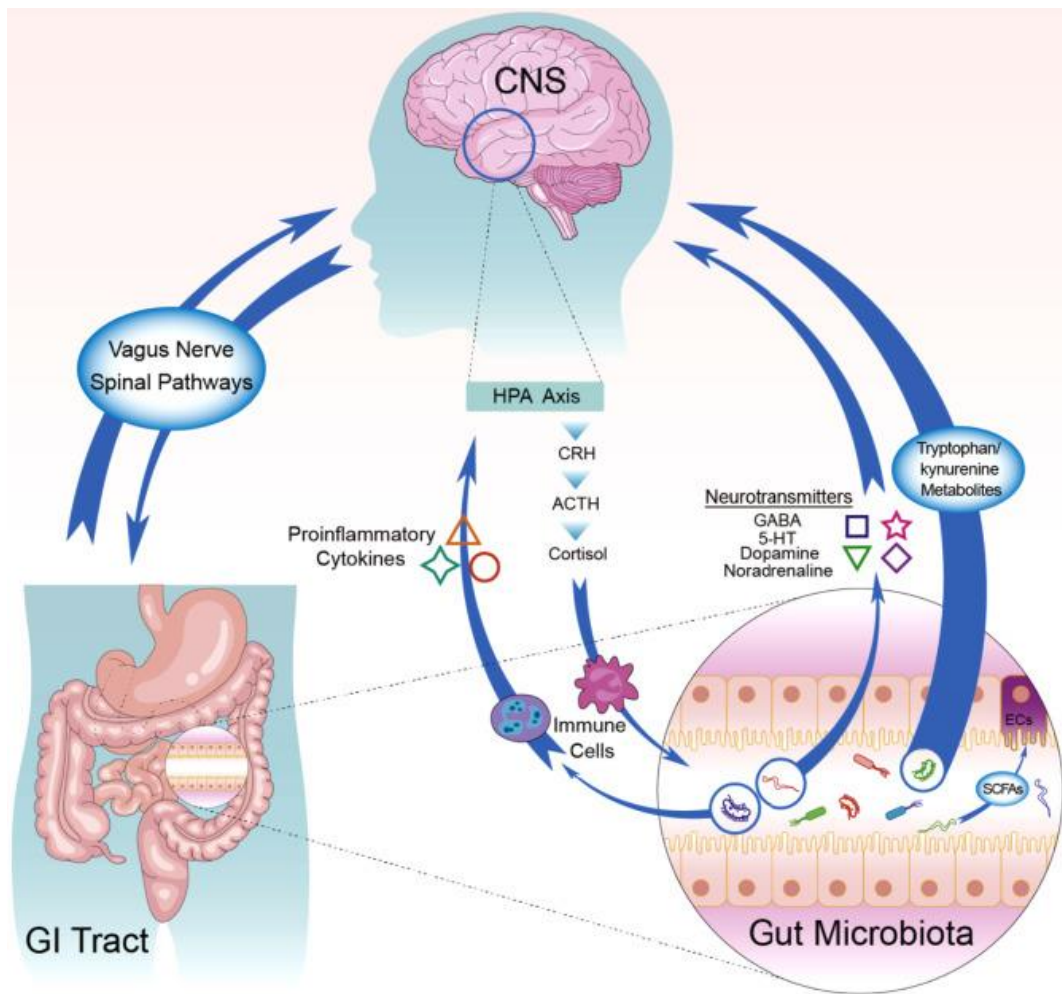


Figure 10 : Axe intestin-cerveau

Les études comparant le microbiote en population générale à celui de personnes atteintes de schizophrénie montrent des différences dans la composition. Cette différence engendrerait une perméabilité augmentée de la barrière épithéliale et/ou endothéliale du tube digestif, qui elle-même entraînerait une translocation de bactéries d'origine digestive et créerait un état inflammatoire chronique à bas-bruit, où le système immunitaire serait régulièrement activé afin d'éliminer les bactéries en question. Deux biomarqueurs ont été identifiés comme ayant un rôle d'alerte de ce phénomène : le CD14 soluble ou Scd14 et la protéine liant le lipopolysaccharide (LBP), tandis que la zonuline, précurseur de l'haptoglobine-2, module la perméabilité intestinale, et est notamment influencée par la présence de bactérie (74).

Le protocole comprend donc également une prise de sang qui dosera entre autres des marqueurs d'inflammations comme la CRP, l'IL 1 β , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, le TNF α mais aussi des marqueurs de translocation bactérienne comme le LBP ou la zonuline.

5 CONCLUSION

La schizophrénie est une maladie chronique causant un handicap ayant un impact parfois très important sur la qualité de vie, avec de nombreuses rechutes et un coût socio-économique lourd. La fatigue est très présente et constitue un frein non négligeable au maintien d'une activité professionnelle, à la construction d'interactions sociales, à l'engagement dans des loisirs et donc à l'obtention d'une vie épanouissante.

Pourtant, peut-être à cause de la difficulté à traiter les symptômes négatifs vu l'impact de la motivation dans la fatigue, celle-ci est globalement négligée et mal prise en charge dans la pratique courante, alors que cela devrait être une des priorités.

Des interventions ont été expérimentées concernant ce même symptôme dans d'autres maladies avec des résultats encourageants. L'objectif de l'étude est donc de proposer la première étude randomisée contrôlée prenant en charge la fatigue, dans le but d'améliorer la qualité de vie, l'autonomie, la motivation, l'humeur et à terme le risque cardiovasculaire des personnes atteintes de schizophrénie, avec l'hypothèse de diminuer par ruissellement le syndrome inflammatoire et la translocation bactérienne.

Malheureusement, l'épidémie liée au coronavirus constitue une entrave importante au déroulé de l'étude. Le protocole n'a à l'heure actuelle pas pu débuter, alors que la demande d'une prise en charge spécifique reste importante. C'est ce qui avait notamment motivé mon choix de stage au Centre de Rétablissement et de Réhabilitation de Montpellier, qui accompagne des usagers en ambulatoire dans la réalisation de leurs projets de vie. Comme illustré ci-dessus, il existe une intrication régulièrement retrouvée entre fatigue, motivation, humeur et qualité de vie. L'impact de cette étude originale sera donc très important pour la suite des recherches dans ce domaine.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med* [Internet]. mai 2005 [cité 10 sept 2020];2(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1140952/>
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev*. 1 nov 2008;30(1):67-76.
3. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. McKenna PJ, éditeur. *PLOS ONE*. 12 avr 2018;13(4):e0195687.
4. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 17 oct 2018;44(6):1195-203.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2007;64(10):1123.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2015;72(4):334-41.
7. Oakley P, Kisely S, Baxter A, Harris M, Desoe J, Dziouba A, et al. Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. juill 2018;102:245-53.
8. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2015;72(12):1172.
9. Cloutier M, Sanon Aigbogun M, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar AV, Kamat SA, et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*. 22 juin 2016;77(06):764-71.
10. Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers. *Schizophr Bull*. mars 2016;42(2):476-83.
11. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry*. juill 2007;191(1):30-7.
12. Drake RE, Xie H, Bond GR, McHugo GJ, Caton CLM. Early psychosis and employment. *Schizophr Res*. mai 2013;146(1-3):111-7.
13. Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment. *Eur Psychiatry*. 1 août 2012;27(6):432-6.
14. Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, et al. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: Cross-sectional findings from the Pattern study. *Schizophr Res*. 1 déc 2015;169(1):234-40.

15. Gardsjord ES, Romm KL, Friis S, Barder HE, Evensen J, Haahr U, et al. Subjective quality of life in first-episode psychosis. A ten year follow-up study. *Schizophr Res.* 1 avr 2016;172(1):23-8.
16. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzózka MM, Malchow B, et al. Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry.* juin 2015;20(6):671-6.
17. Valente P. Chapitre 2. Histoire et évolution des idées en pathologie mentale. In: Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte [Internet]. Presses Universitaires de France; 2012 [cité 16 sept 2020]. p. 21. Disponible sur: <http://www.cairn.info/manuel-de-psychiatrie-clinique-et-psychopathologi--9782130572107-page-21.htm>
18. Dalery J, Amato T d', Saoud M. Pathologies schizophréniques [Internet]. 2012 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://proxy.uqtr.ca/login.cgi?action=login&u=uqtr&db=cairnle&ezurl=http://www.cairn.info/pathologies-schizophréniques--9782257226105.htm>
19. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Arlington, VA: Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
20. 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.
21. Sum MY, Tay KH, Sengupta S, Sim K. Neurocognitive functioning and quality of life in patients with and without deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res.* mai 2018;263:54-60.
22. Watson P, Zhang J-P, Rizvi A, Tamaiev J, Birnbaum ML, Kane J. A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 1 déc 2018;202:26-36.
23. Walker S, Mackay E, Barnett P, Rains LS, Leverton M, Dalton-Locke C, et al. Clinical and social factors associated with increased risk for involuntary psychiatric hospitalisation: a systematic review, meta-analysis, and narrative synthesis. *Lancet Psychiatry.* 1 déc 2019;6(12):1039-53.
24. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet.* mai 2014;383(9929):1677-87.
25. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. :8.
26. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset. *Schizophr Bull.* 1 janv 2003;29(4):671-92.
27. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* janv 2017;81(1):9-20.
28. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 2014 [cité 11 févr 2021];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00019/full>
29. Owen MJ, Doherty JL. What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? *World Psychiatry.* 2016;15(1):23-5.
30. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh K-H, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* juill 2014;511(7510):421-7.

31. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* sept 2013;45(9):984-94.
32. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1 août 2012 [cité 15 oct 2020];69(8). Disponible sur: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
33. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The Dopamine Imbalance Hypothesis of Fatigue in Multiple Sclerosis and Other Neurological Disorders. *Front Neurol* [Internet]. 12 mars 2015 [cité 9 sept 2020];6. Disponible sur: http://www.frontiersin.org/Multiple_Sclerosis_and_Neuroimmunology/10.3389/fneur.2015.00052/abstract
34. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2001;50(11):873-83.
35. Weinberger DR, Berman KF, Daniel DG. Mesoprefrontal cortical dopaminergic activity and prefrontal hypofunction in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15 Suppl 1 Pt A:568A-569A.
36. Heckers S, Konradi C. Hippocampal Pathology in Schizophrenia. In: Swerdlow NR, éditeur. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010 [cité 3 nov 2020]. p. 529-53. (Current Topics in Behavioral Neurosciences). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/7854_2010_43
37. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* août 2016;17(8):524-32.
38. Grace AA, Gomes FV. The Circuitry of Dopamine System Regulation and its Disruption in Schizophrenia: Insights Into Treatment and Prevention. *Schizophr Bull.* 1 janv 2019;45(1):148-57.
39. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor f EAA] antago nists [ph ,m cdogyJ. 1990;11:6.
40. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav.* 1 sept 2007;92(1):203-9.
41. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2 nov 2001;313(1):96-8.
42. Pocivavsek A, Notarangelo FM, Wu H-Q, Bruno JP, Schwarcz R. Chapter 25 - Astrocytes as Pharmacological Targets in the Treatment of Schizophrenia: Focus on Kynurenic Acid. In: Pletnikov MV, Waddington JL, éditeurs. *Handbook of Behavioral Neuroscience* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 11 févr 2021]. p. 423-43. (Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia; vol. 23). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128009819000250>
43. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, et al. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1 juill 2017;43(4):764-77.
44. Os J van, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet.* 22 août 2009;374(9690):635-45.

45. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*. 25 janv 2003;361(9354):281-8.
46. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2008;64(9):774-81.
47. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. mars 2015;2(3):258-70.
48. Müller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. août 2010;6(3):213-20.
49. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal Exposure to Maternal Genital and Reproductive Infections and Adult Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2006;163(5):927-9.
50. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry*. mars 2010;167(3):261-80.
51. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 1 août 2012;139(1):161-8.
52. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2008;63(8):801-8.
53. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszłej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun*. 1 juill 2018;71:28-36.
54. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2017;74(12):1226.
55. Joseph J, Depp C, Martin AS, Daly RE, Glorioso DK, Palmer BW, et al. Associations of high sensitivity C-reactive protein levels in schizophrenia and comparison groups. *Schizophr Res*. 1 oct 2015;168(1):456-60.
56. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. avr 2016;21(4):554-64.
57. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Strauss GP, Buckley PF, Miller BJ. TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 1 sept 2018;199:281-4.
58. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 1 févr 2018;192:16-29.

59. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 [cité 16 déc 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00392/full>
60. Ligthart S, Vaez A, Võsa U, Stathopoulou MG, de Vries PS, Prins BP, et al. Genome Analyses of >200,000 Individuals Identify 58 Loci for Chronic Inflammation and Highlight Pathways that Link Inflammation and Complex Disorders. *Am J Hum Genet*. 1 nov 2018;103(5):691-706.
61. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):257-65.
62. Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, Madeline Fagen E, Moreno-Merino P, del Ojo-Jiménez JA, et al. Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophr Res*. 1 déc 2018;202:64-71.
63. Ellman LM, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Kern DM, et al. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res*. 1 août 2010;121(1):46-54.
64. Tourjman V, Kouassi É, Koué M-È, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 1 déc 2013;151(1):43-7.
65. 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*. 1 nov 2013;39(6):1230-41.
66. 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*. 1 janv 2014;40(1):181-91.
67. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Res Int*. 22 oct 2018;2018:1-8.
68. 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*. oct 2019;49(14):2307-19.
69. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 23 avr 2020 [cité 16 déc 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996420300864>
70. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701-12.
71. Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophr Res*. 1 juill 2018;197:470-7.
72. Nguyen TT, Kosciolk T, Maldonado Y, Daly RE, Martin AS, McDonald D, et al. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophr Res*. 1 févr 2019;204:23-9.

73. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kieseppä T, Orešič M, Sabunciyan S, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res.* 1 févr 2018;192:398-403.
74. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res.* 1 sept 2016;176(1):23-35.
75. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr Bull.* nov 2016;42(6):1316-9.
76. Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M, Abdullah AF, Naing DKS, Phanindranath M, et al. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatry.* févr 2016;19:28-36.
77. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care | *BMC Family Practice* | Full Text [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-10-32>
78. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* oct 2015;14(3):339-47.
79. Biswas A, I. Oh P, E. Faulkner G, R. Bajaj R, A. Silver M, S. Mitchell M, et al. Sedentary Time and Its Association With Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults. *Ann Intern Med* [Internet]. 20 janv 2015 [cité 11 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M14-1651>
80. Stubbs B, Gardner-Sood P, Smith S, Ismail K, Greenwood K, Farmer R, et al. Sedentary behaviour is associated with elevated C-reactive protein levels in people with psychosis. *Schizophr Res.* 1 oct 2015;168(1):461-4.
81. Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* mars 2016;171(1-3):103-9.
82. Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Gury C, Hurley R, et al. Minimizing the Risks Associated with Significant QTc Prolongation in People with Schizophrenia: A Consensus Statement by The Cardiac Safety in Schizophrenia Group. *Australas Psychiatry.* 1 juin 2002;10(2):115-24.
83. Bak M, Fransen A, Janssen J, Os J van, Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 24 avr 2014;9(4):e94112.
84. Leucht S. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. 2012;379:9.
85. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med.* mai 2015;45(7):1343-61.
86. Schmitt A, Maurus I, Rossner MJ, Röh A, Lembeck M, von Wilmsdorff M, et al. Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in Schizophrenia Include Decreased Mortality. *Front Psychiatry.* 21 déc 2018;9:690.
87. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* mai 2016;42(3):588-99.

88. Rastad C, Martin C, Åsenlöf P. Barriers, Benefits, and Strategies for Physical Activity in Patients With Schizophrenia. *Phys Ther.* 1 oct 2014;94(10):1467-79.
89. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 12 févr 2014;348(feb12 1):g1173-g1173.
90. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1 sept 1988;45(9):789-96.
91. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 mars 2016;73(3):199.
92. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* sept 2019;394(10202):939-51.
93. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* juill 2012;13(5):318-78.
94. Kane JM, Correll CU. Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;10.
95. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry.* janv 2014;204(1):20-9.
96. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 1 sept 2005;77(1):1-9.
97. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, van der Gaag M, Karyotaki E, MacBeth A. A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophr Bull.* 6 avr 2018;44(3):475-91.
98. Burlingame GM, Svien H, Hoppe L, Hunt I, Rosendahl J. Group therapy for schizophrenia: A meta-analysis. *Psychotherapy.* juin 2020;57(2):219-36.
99. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, Lee EHM, Scheltens P, Sommer IEC. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* [Internet]. 14 août 2019 [cité 9 sept 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09493-9>
100. Clinic for Mental Disorders "Dr Laza Lazarevic", Belgrade, Serbia, Curcic D, Stojmenovic T, Sports Medicine Association of Serbia, Belgrade, Serbia, Djukic-Dejanovic S, Clinic for Mental Disorders "Dr Laza Lazarevic", Belgrade, Serbia, et al. POSITIVE IMPACT OF PRESCRIBED PHYSICAL ACTIVITY ON SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *Psychiatr Danub.* 30 nov 2017;29(4):459-65.

101. Nelson G, Ochocka J, Griffin K, Lord J. "Nothing About Me, Without Me": Participatory Action Research with Self-Help/Mutual Aid Organizations for Psychiatric Consumer/Survivors. *Am J Community Psychol.* 1 déc 1998;26(6):881-912.
102. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci.* 171(1):3.
103. David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, et al. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *Br Med J.* 24 nov 1990;301(6762):1199-202.
104. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1 mars 2001;248(3):174-9.
105. Walters SJ, Stern C, Stephenson M. Fatigue and measurement of fatigue: a scoping review protocol. *JBI Database Syst Rev Implement Rep.* 2019;6.
106. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJM, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 19 mars 1994;308(6931):763-6.
107. Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, et al. Defining and Measuring Fatigue. *Image J Nurs Sch.* mars 1999;31(1):45-50.
108. Sharpe M, Wilks D. Fatigue. *BMJ.* 31 août 2002;325(7362):480-3.
109. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. | Search Results | briancoxall's Library | Zotero [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.zotero.org/briancoxall/search/dsm/titleCreatorYear/items/P7AD22C8/item-list>
110. Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry.* 1 janv 2015;56:29-34.
111. Boksem MAS, Meijman TF, Lorist MM. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol.* 1 mai 2006;72(2):123-32.
112. Foussias G, Remington G. Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophr Bull.* 1 mars 2010;36(2):359-69.
113. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry.* mai 1988;145(5):578-83.
114. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 mai 2014;24(5):645-92.
115. Salamone JD, Correa M, Farrar AM, Nunes EJ, Pardo M. Dopamine, behavioral economics, and effort. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2009 [cité 4 nov 2020];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.08.013.2009/full>
116. Salamone JD, Yohn SE, López-Cruz L, San Miguel N, Correa M. Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain.* mai 2016;139(5):1325-47.
117. Ventura J, Helleman GS, Thames AD, Koellner V, Nuechterlein KH. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 1 sept 2009;113(2):189-99.

118. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophr Bull.* 1 avr 2006;32(2):250-8.
119. Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, Robinson BM, Brown JK, Frank MJ. Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biol Psychiatry.* 15 juill 2013;74(2):130-6.
120. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov.* févr 2012;11(2):141-68.
121. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A Review of Reward Processing and Motivational Impairment in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1 mars 2014;40(Suppl_2):S107-16.
122. Unschuld PG, Buchholz AS, Varvaris M, van Zijl PCM, Ross CA, Pekar JJ, et al. Prefrontal Brain Network Connectivity Indicates Degree of Both Schizophrenia Risk and Cognitive Dysfunction. *Schizophr Bull.* 1 mai 2014;40(3):653-64.
123. Larousse É. Définitions : sommeil - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sommeil/73405>
124. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci.* oct 2009;10(10):747-53.
125. Sommeil [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
126. Cohrs S. Sleep Disturbances in Patients with Schizophrenia: Impact and Effect of Antipsychotics. *CNS Drugs.* 2008;22(11):939-62.
127. Chung K-F, Poon YPY-P, Ng T-K, Kan C-K. Correlates of sleep irregularity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* déc 2018;270:705-14.
128. Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. *Nat Sci Sleep.* 21 sept 2017;9:227-39.
129. Waters F, Naik N, Rock D. Sleep, Fatigue, and Functional Health in Psychotic Patients. *Schizophr Res Treat.* 2013;2013:1-7.
130. Benson KL. Sleep in Schizophrenia. *Sleep Med Clin.* mars 2015;10(1):49-55.
131. Davies G, Haddock G, Yung AR, Mulligan LD, Kyle SD. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. *Sleep Med Rev.* 1 févr 2017;31:25-38.
132. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in Untreated Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 1 janv 2004;30(4):957-67.
133. Chan M-S, Chung K-F, Yung K-P, Yeung W-F. Sleep in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep Med Rev.* avr 2017;32:69-84.
134. Wulff K, Dijk D-J, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* avr 2012;200(4):308-16.

135. Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry*. 3 mars 2005;5(1):13.
136. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjef J. Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. *Qual Life Res*. mai 2004;13(4):783-91.
137. Reeve S, Sheaves B, Freeman D. Sleep Disorders in Early Psychosis: Incidence, Severity, and Association With Clinical Symptoms. *Schizophr Bull*. mars 2019;45(2):287-95.
138. Monti J, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 9 sept 2020]. p. 625-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308009291>
139. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A, Opwis K, Wirz-Justice A, Stoppe G, et al. Sleep–wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. avr 2011;198(4):269-76.
140. Bastos Jr. MAV, Oliveira Bastos PRH de, Portella RB, Soares LFG, Conde RB, Rodrigues PMF, et al. Pineal gland and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 1 juin 2019;104:100-14.
141. Miller DD. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(suppl 2):3-7.
142. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 sept 2005;353(12):1209-23.
143. Pemberton, Mackle M, Cazorla P, Szegedi A, Gao, Zhao J. Comparison of somnolence associated with asenapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol relative to placebo in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. août 2013;1145.
144. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 4 août 2015;163(3):191.
145. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 3 mai 2016;165(2):125-33.
146. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. 2017;26.
147. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 1 avr 2018;38:3-16.
148. Mitchell LJ, Bisdounis L, Balleisio A, Omlin X, Kyle SD. The impact of cognitive behavioural therapy for insomnia on objective sleep parameters: A meta-analysis and systematic review. *Sleep Med Rev*. 1 oct 2019;47:90-102.
149. Freeman D, Waite F, Startup H, Myers E, Lister R, McInerney J, et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry*. 1 nov 2015;2(11):975-83.

150. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* 1 janv 2014;37(1):39-46.
151. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2010;67(5):446-57.
152. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* déc 2016;21(12):1696-709.
153. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral Effects of Interferon- α in Cancer Patients: Phenomenology and Paroxetine Responsiveness of Symptom Dimensions. *Neuropsychopharmacology.* 1 mai 2002;26(5):643-52.
154. International Consortium for Blood Pressure GWAS, CHARGE Consortium Aging and Longevity Group, CHARGE Consortium Inflammation Group, Deary V, Hagenaars SP, Harris SE, et al. Genetic contributions to self-reported tiredness. *Mol Psychiatry.* mars 2018;23(3):609-20.
155. Felger JC, Treadway MT. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology.* janv 2017;42(1):216-41.
156. Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res.* janv 2015;60:14-21.
157. Ortiz-Orendain J, Covarrubias-Castillo SA, Vazquez-Alvarez AO, Castiello-de Obeso S, Arias Quiñones GE, Seegers M, et al. Modafinil for people with schizophrenia or related disorders. *Cochrane Schizophrenia Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 12 déc 2019 [cité 9 sept 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008661.pub2>
158. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis: Exiting and re-entering the work force. *J Neurol.* sept 2008;255(9):1354-60.
159. Krupp L. Editorial. *Mult Scler J.* 1 août 2006;12(4):367-8.
160. Manjaly Z-M, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2019;90(6):642-51.
161. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou J-S, et al. Fatigue in Parkinson's disease: A review. *Mov Disord.* 2007;22(3):297-308.
162. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep.* 1 août 2010;33(8):1061-7.
163. Pucci E, Tato PB, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2007 [cité 11 mars 2021];(1). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002818.pub2/full>
164. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* oct 2017;381:41-54.
165. Yang T, Wang L, Deng X, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* sept 2017;380:256-61.

166. van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, Eijssen ICJM, Dekker J, de Groot V. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 1 nov 2016;90:33-42.
167. Blikman LJ, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Bussmann JB, van Meeteren J. Effectiveness of Energy Conservation Treatment in Reducing Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 juill 2013;94(7):1360-76.
168. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 11 sept 2015 [cité 4 mars 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
169. Reynolds KJ, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Eff Resour Alloc.* 21 juin 2004;2(1):4.
170. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2008 [cité 11 déc 2020];(3). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD001027.pub2>
171. Janse A, Nikolaus S, Wiborg JF, Heins M, van der Meer JWM, Bleijenberg G, et al. Long-term follow-up after cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 1 juin 2017;97:45-51.
172. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RHT. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. 2001;322:5.
173. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25 avr 2017 [cité 22 oct 2020];2017(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419524/>
174. White P, Goldsmith K, Johnson A, Potts L, Walwyn R, DeCesare J, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet.* mars 2011;377(9768):823-36.
175. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med.* oct 2013;43(10):2227-35.
176. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol.* déc 2018;6(1):6.
177. Kluger BM. Fatigue in Parkinson’s Disease. In: *International Review of Neurobiology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 9 sept 2020].* p. 743-68. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007477421730051X>
178. Elbers RG, Verhoef J, Wegen EE van, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson’s disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015 [cité 2 déc 2020];(10). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD010925.pub2>
179. Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1675-8.

180. Cantin J-F, Ouellet M-C, Turcotte N, Lessard J, Potvin I, Boutin N, et al. Le guide de l'énergie vers une meilleure gestion de la fatigue: guide de l'intervenant, outils d'évaluation. Québec, Qc: Institut de réadaptation en déficience physique de Québec; 2014.
181. Naveed M, Zhou Q-G, Xu C, Taleb A, Meng F, Ahmed B, et al. Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders...! Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 10 janv 2021;104:110051.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

CONTEXTE

La fatigue est une des plaintes récurrentes chez les personnes atteintes de schizophrénie, pourtant il existe très peu d'études cliniques sur ce sujet. Il s'agit néanmoins d'un enjeu important de santé publique car la fatigue constitue un frein important à l'activité physique, l'emploi, la qualité de vie. Il est donc urgent d'augmenter nos connaissances sur ce sujet afin d'améliorer la prise en charge globale.

FATIGUE ET SCHIZOPHRENIE

Cette sensation universelle est pourtant complexe à définir et possède de multiples composantes. L'aspect mental semble lié à la motivation, qui fait intervenir plusieurs structures cérébrales communiquant via la transmission dopaminergique. Le fait que celle-ci soit altérée dans la schizophrénie peut expliquer une partie de la sensation de fatigue.

Le sommeil est également perturbé dans les pathologies psychotiques. Les études tendent vers des dysfonctionnements qualitatifs et quantitatifs de celui-ci, soulignant également le fait qu'une partie de ceux-ci s'expriment avant l'entrée en maladie.

Une corrélation entre marqueur biologique de l'inflammation semble exister. De même, l'inflammation affecte la neurotransmission via son impact sur les neurotransmetteurs comprenant la dopamine.

PRISE EN CHARGE

Celle-ci s'oriente pour le moment vers des thérapies non médicamenteuses comme la TCC ou l'activité physique graduée, qui ont montré des résultats prometteurs dans la sclérose en plaque et le syndrome de fatigue chronique. Le protocole ENERGY vise donc, et ce pour la première fois à travers un essai multicentrique contrôlé randomisé une diminution de la fatigue chez des personnes atteintes de schizophrénie via une prise en charge TCC de gestion de l'activité, mais aussi d'autres critères comme l'humeur, les symptômes de la maladie, la qualité de vie, et des marqueurs biologiques de l'inflammation afin qu'émerge une prise en charge spécifique de ce symptôme.

Mots clefs : fatigue, inflammation, schizophrénie, revue, dopamine