



Consortium canadien
**d'intervention précoce
pour la psychose**

Symptômes négatifs de la schizophrénie : Une approche systématique



Theo Kolivakis M.D., FRCPC

Psychiatre clinique au CUSM

Professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill

Bienvenue



Marc-André Roy, M.D., FRCP

Professeur titulaire de Psychiatrie et Neurosciences

Faculté de Médecine, Université Laval

Psychiatre. Clinique Notre-Dame des Victoires

Directeur médical, PPEP Capitale-nationale

Chercheur et co-directeur du Labo RAPPSODIS

Centre de recherche CERVO

Montréal (QC)



Logistique

- Si vous avez besoin de soutien technique, veuillez cliquer sur le bouton « Tech Support» dans le coin supérieur droit de votre écran.
- Pour soumettre une question à notre présentateur, veuillez utiliser le bouton « Poser une question » dans le coin supérieur droit de votre écran. Les questions seront abordées pendant la période de questions après la présentation.
- Suite à la présentation, on vous enverra un lien vers une courte évaluation.



Merci!

Soutien à ce programme fourni en partie par les entreprises suivantes par le biais d'une subvention à l'éducation :

Le soutien à ce programme a été fourni grâce à une subvention à l'éducation de :

abbvie



Le Consortium canadien d'intervention précoce pour la psychose

Organisme national bilingue, composé de cliniciens et de chercheurs associés à des programmes d'intervention précoce dans le traitement de la psychose.



Comment nous trouver

Site Web

- Pour les médecins et les professionnels de la santé : <http://ippcanada.org/>
- Pour les patients et leur famille : <https://www.earlypsychosisintervention.ca/accueil>



Présentateur



Theo Kolivakis, MD, FRCPC

Clinical Coordinator, Schizophrenia Tertiary Services Clinic,
McGill University Health Centre

Assistant Professor,

Department of Psychiatry and Department of Neurology and Neurosurgery,
McGill University

Montréal, QC



Déclaration de conflits d'intérêts

Theodore Kolivakis MDCCM, FRCPC (Psych)

Honoraires de conférencier/Comités consultatifs (10 ans) :

- BMS
- Janssen
- Sunovion
- Lundbeck
- Otsuka
- AbbVie

Symptômes négatifs (SN) : Objectifs

- 1) **Définir/conceptualiser** le concept historique de SN jusqu'à présent;
- 2) **Décrire** le fardeau de la maladie des SN;
- 3) **Réviser** les causes secondaires des SN;
- 4) **Réviser** la neurobiologie des SN primaires (SNP) de la schizophrénie;
- 5) **Réviser** les options thérapeutiques pour les SNP de la schizophrénie;
- 6) **Explorer** les orientations futures du contrôle des SNP.

Table 1

Ten most cited references (1980–2021).

10 most co-cited references				
Number of citations in the network/and in the literature ^a	Cited reference and year	Source	Title	Type of paper
83/590	(Kring et al., 2013)	Am J Psychiatry	The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation	Interview rating scale
77/593	(Fusar-Poli et al., 2015)	Schizophr Bull	Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials	Meta-analysis
70/298	(Marder and Galderisi, 2017)	World Psychiatry	The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia	Review
60/634	(Foussias and Remington, 2010)	Schizophr Bull	Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor	Review
55/239	(Galderisi et al., 2018)	Lancet Psychiatry	Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions	Review
52/617	(Kirkpatrick et al., 2011)	Schizophr Bull	The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties	Interview rating scale
51/369	(Strauss et al., 2013)	J Psychiatr	Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome	Observational study
48/1263	(Kirkpatrick et al., 2006)	Schizophrenia	The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms	Consensus statement
43/255	(Németh et al., 2017)	Lancet	Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial	RCT
39/275	(Blanchard et al., 2011)	Schizophrenia	Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia	Interview rating scale



Domaines de symptômes de la schizophrénie



Troubles cognitifs
Mémoire de travail,
attention, fonctions
exécutives d'abstraction...

Désorganisation
Comportement,
pensées...

Traitements actuels

Symptômes positifs
Hallucinations,
délires...



Schizophrénie

Symptômes négatifs
Décrochage social, difficultés
linguistiques, anhédonie...

Symptômes fondamentaux
Sentiment d'identité
perturbé, troubles de la
perception et troubles moteurs...



Évolution des symptômes de la schizophrénie

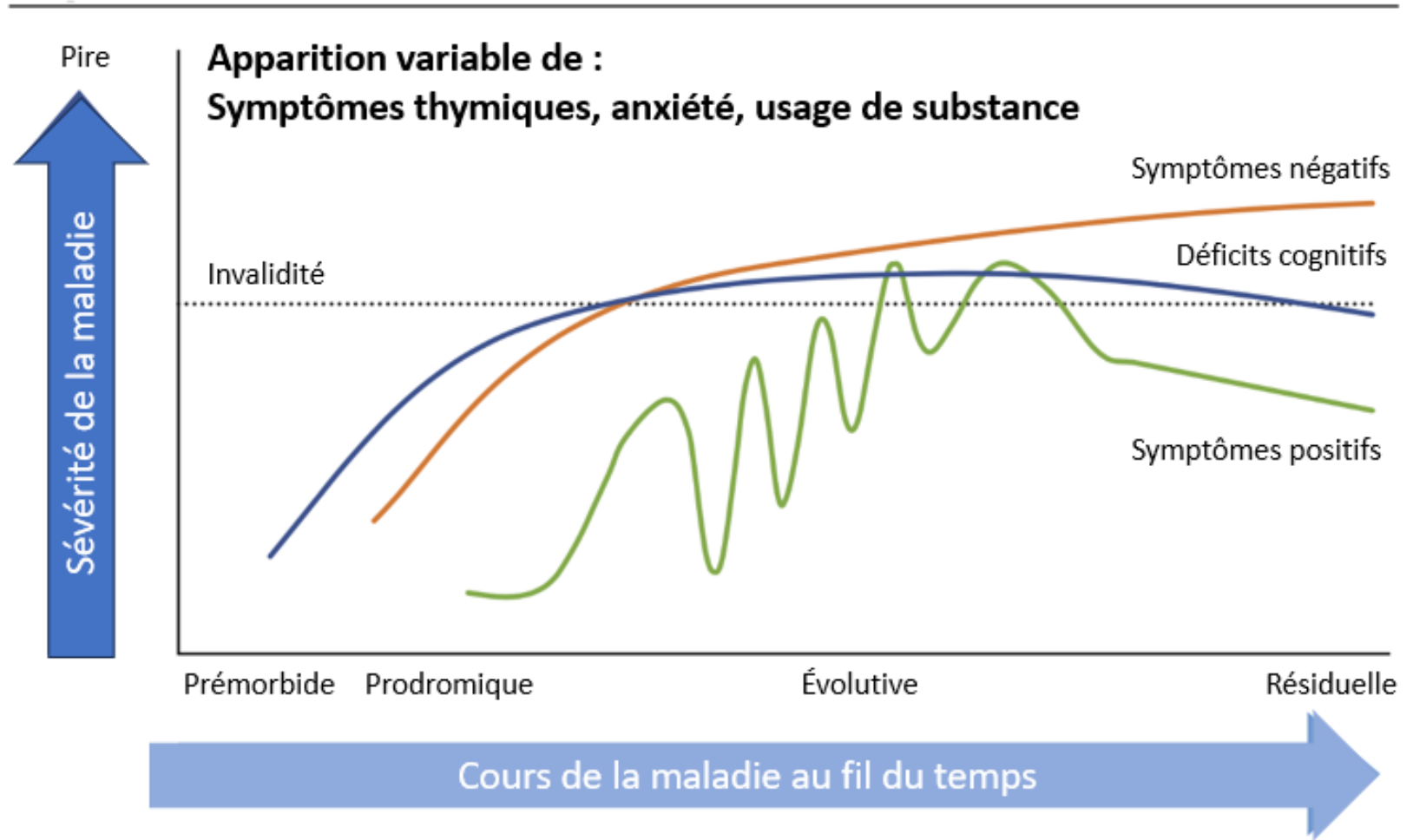
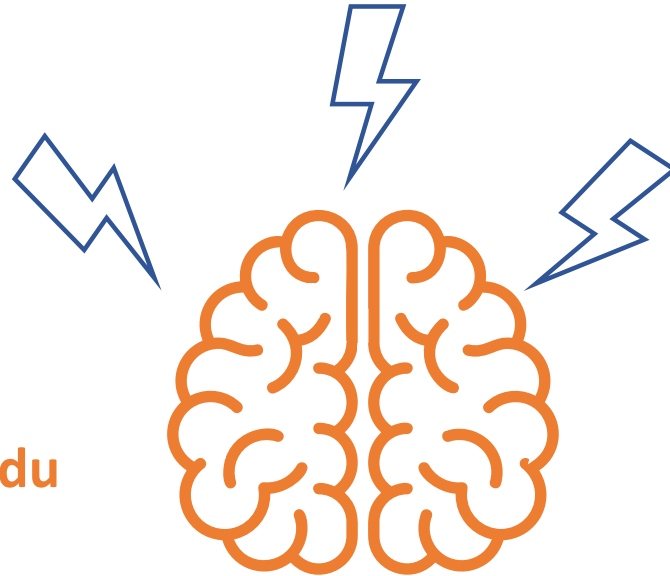


Figure 2 Schematic course of negative symptoms in schizophrenia. Negative symptoms are present throughout the course of schizophrenia. They can occur early, persist over time, increase in severity, and remain between acute episodes of illness. Correll, C. The Prevalence of Negative Symptoms in Schizophrenia and Their Impact on Patient Functioning and Course of Illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 74(2):e04, 2013. Copyright 2019, Physicians Postgraduate Press. Reprinted by permission.¹⁵

Pourquoi se pencher sur les symptômes négatifs? Quel est l'impact sur les patients?

Qualité de vie réduite chez les personnes présentant des symptômes négatifs prédominants¹

Détérioration des relations personnelles et diminution du rendement au travail⁴



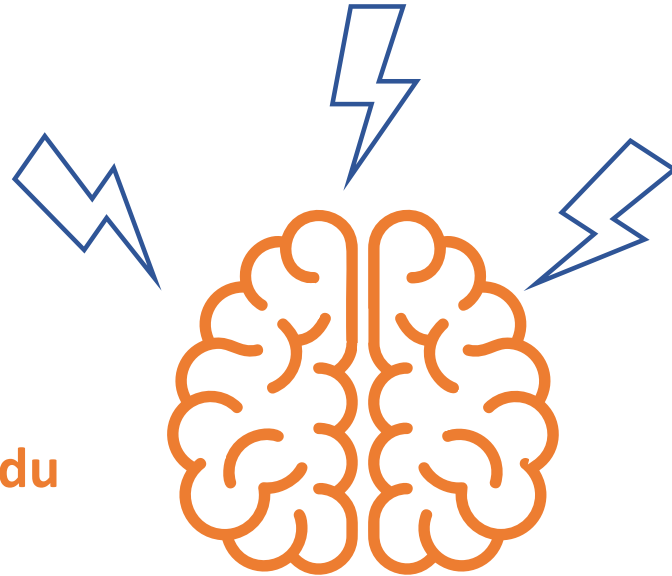
Détérioration des capacités fonctionnelles à long terme et invalidité permanente³

Faible niveau de scolarité^{2,4}

Pourquoi se pencher sur les symptômes négatifs? Quel est l'impact sur les patients?

Qualité de vie réduite chez les personnes présentant des symptômes négatifs prédominants¹

Détérioration des relations personnelles et diminution du rendement au travail⁴



Détérioration des capacités fonctionnelles à long terme et invalidité permanente³

Faible niveau de scolarité^{2,4}



Point clé

Les symptômes négatifs sont associés à un fardeau substantiel pour les patients. La prise en charge optimale de ces symptômes doit être une priorité en matière de soins.

Symptômes négatifs :
Un bref historique

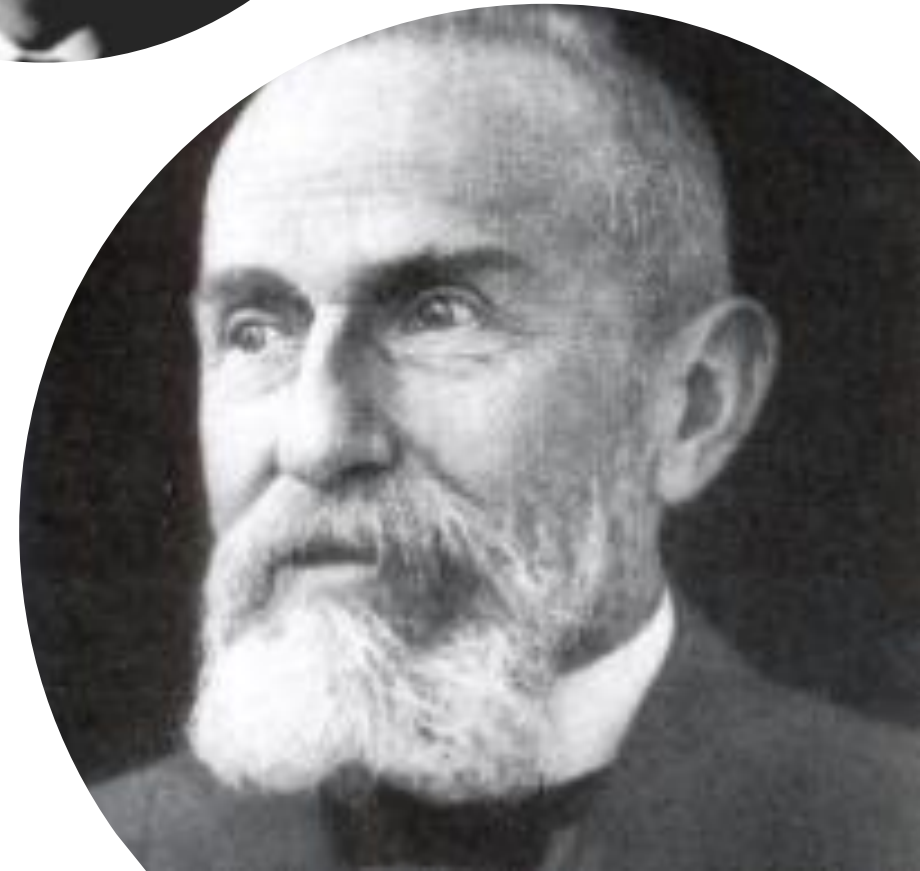
Un bref historique

Kraepelin : Démence précoce définie par un **manque de réponse émotionnelle, une perte d'intérêt et l'incapacité d'éprouver des sentiments envers les autres chez les patients**

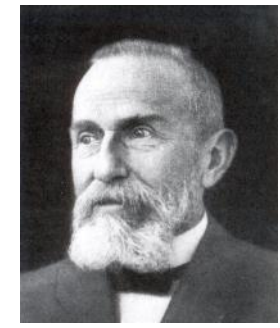
- Regroupement de manifestations uniques d'« **absences** » comme partie importante du trouble
- Le concept de symptômes négatifs fut introduit en psychiatrie pour décrire ce phénomène.

Bleuler a inventé le terme schizophrénie : Les « **quatre A** », symptômes fondamentaux de la schizophrénie :

- **alogie, affect émoussé, autisme et ambivalence** ressemblent fortement à ce que nous appelons actuellement les symptômes négatifs



Un bref historique



- Ère des antipsychotiques : Accent sur un trouble centré sur les **symptômes positifs**, reléguant la motivation et la vie émotionnelle aux pourtours de la définition du trouble
- Malgré que le traitement soulage fréquemment la psychose, **la plupart des gens ne parviennent pas à revenir à un niveau de fonctionnement satisfaisant en raison des symptômes négatifs et cognitifs non traités**

Un bref historique



- **Schneider:** accent sur les symptômes positifs:
- Certains **symptômes de « premier rang »** facilement identifiables et objectifs **sont plutôt devenus le centre d'attention** chez les cliniciens et les chercheurs
- Jugés d'être les **éléments les plus évidents et dramatiques** de la schizophrénie, et ils sont devenus la cible des stratégies thérapeutiques
- **Le succès démontré du traitement de ces symptômes avec des antipsychotiques** a réduit l'intérêt pour les symptômes négatifs tout aussi fondamentaux et peut-être plus importants et persistants

Un bref historique



- Néanmoins, les symptômes négatifs persistaient...
- Réapparition à travers les travaux de Carpenter, Crow et Andreasen : années 70 et 80
- Les symptômes négatifs ont **finalement été reconnus comme une dimension distincte des symptômes avec leurs propres stabilité temporelle, aspects cognitifs et héritabilité**
- Le développement d'outils comme l'échelle **PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et l'échelle **SANS** (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) a permis des mesures plus précises
- De tels efforts concertés ont mené à l'inclusion des symptômes négatifs dans les critères diagnostiques standards de la schizophrénie
- Mais l'étude dans ce domaine nécessite encore une orientation...

Symptômes négatifs : Conceptualisation et définitions

Conceptualisation :
L'énoncé de
consensus 2005
NIMH-MATRICS sur
les symptômes
négatifs

Énoncé de mission sur les SN :

- **Réviser** les données reliées à l'**existence de domaines distincts parmi les symptômes négatifs**, comme prérequis pour choisir les mesures appropriées de ces domaines dans les études cliniques;
- **Mettre en œuvre** un processus pour développer ou identifier des **mesures factuelles** et des méthodologies largement acceptées **requis pour établir l'efficacité des traitements ciblant les symptômes négatifs**.

Conceptualisation : L'énoncé de consensus 2005 NIMH-MATRICES sur les symptômes négatifs



Troubles cognitifs
Mémoire de travail,
attention, fonctions
exécutives d'abstraction...



Symptômes négatifs
Décrochage social, difficultés
linguistiques, anhédonie...



Vu que es recherches ont suggéré que **les symptômes négatifs et les atteintes cognitives sont tous deux des déterminants significatifs de mauvais résultats fonctionnels...**

une autre série de questions liées à la **relation entre ces domaines** fut également abordée :

1. Quels aspects de la cognition font partie du concept de symptômes négatifs?
2. Lesquels sont indépendants?
3. Lesquels sont incertains?

Cognition en schizophrénie

Tableau

Un éventail de domaines cognitifs peuvent être compromis en présence de schizophrénie

Domaine cognitif	Fonctions
Vitesse de traitement	Capacité à accomplir automatiquement des tâches connues et apprises
Attention	Capacité à se concentrer sur un stimulus spécifique, en présence de plusieurs stimuli, afin de traiter l'information
Mémoire de travail	Système transformant l'information sensorielle en information permanente retenue sur une base régulière
Apprentissage verbal	Acquisition et rétention de l'information verbale
Raisonnement et résolution de problèmes	Prévoyance et planification appliquées dans un contexte exposé à un problème
Cognition sociale	Encodage, récupération et traitement de l'information dans un contexte social



Cognition sociale

Traitement des émotions :

Capacité à identifier différentes émotions, et à les discriminer

Perception sociale :

Capacité à utiliser les signaux sociaux (p. ex. gestuelle) pour comprendre les situations complexes ou ambiguës

Type d'attribution :

Façon de déterminer la cause d'un événement personnellement significatif (c.-à-d. pour soi, les autres, facteurs conjoncturels)

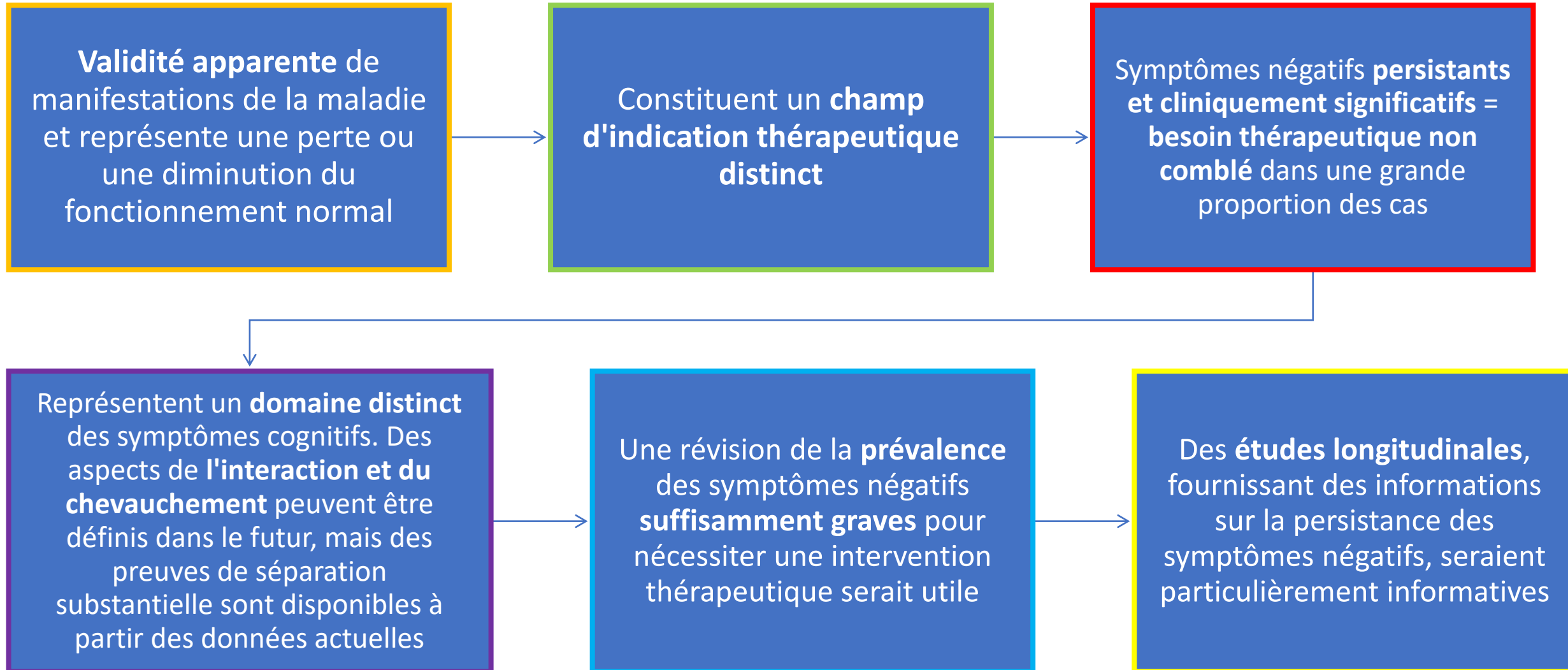
Connaissances sociales :

Capacité à comprendre et à appliquer les règles sociales à diverses situations

Théorie de l'esprit :

Capacité à comprendre les intentions des autres

Énoncé de consensus 2005 NIMH-MATRICS sur les symptômes négatifs



Conceptualisation: Depuis le consensus?

Depuis le consensus 2005, des avancées sont survenues dans 3 domaines controversés...

Premièrement, il est maintenant largement admis que les symptômes négatifs **ne représentent pas une dimension unitaire** et **incluent cinq domaines** susceptibles de suivre leurs propres trajectoire, corrélats fonctionnels et pathophysiologie

Deuxièmement, il est largement accepté que les symptômes négatifs devraient toujours être caractérisés comme :

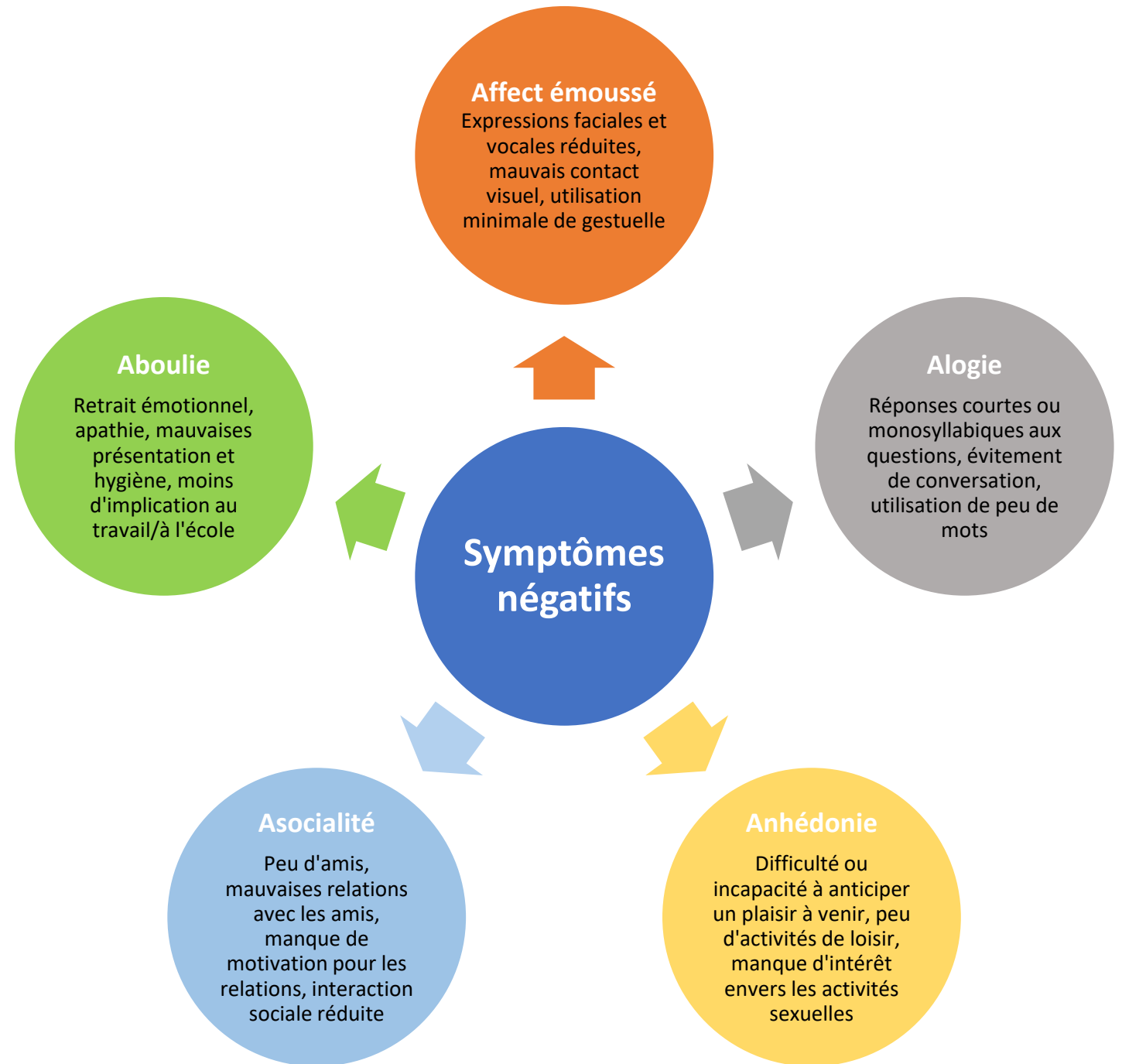
- Transitoires ou persistants
- **Et** primaire ou secondaires

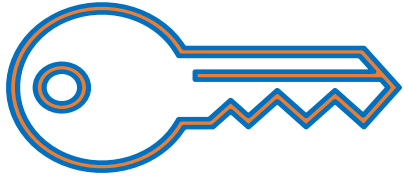
Troisièmement, l'évaluation des symptômes négatifs à l'aide des échelles de première génération (PANSS/SANS) est inadéquate et celles-ci devraient être remplacées ou au moins complétées par des échelles de deuxième génération comme l'échelle **BNSS (Brief Negative Symptom Scale)** ou l'échelle **CAINS (Clinical Assessment Interview of Negative Symptoms)**

Tableau 1 Terminologie proposée pour les symptômes négatifs

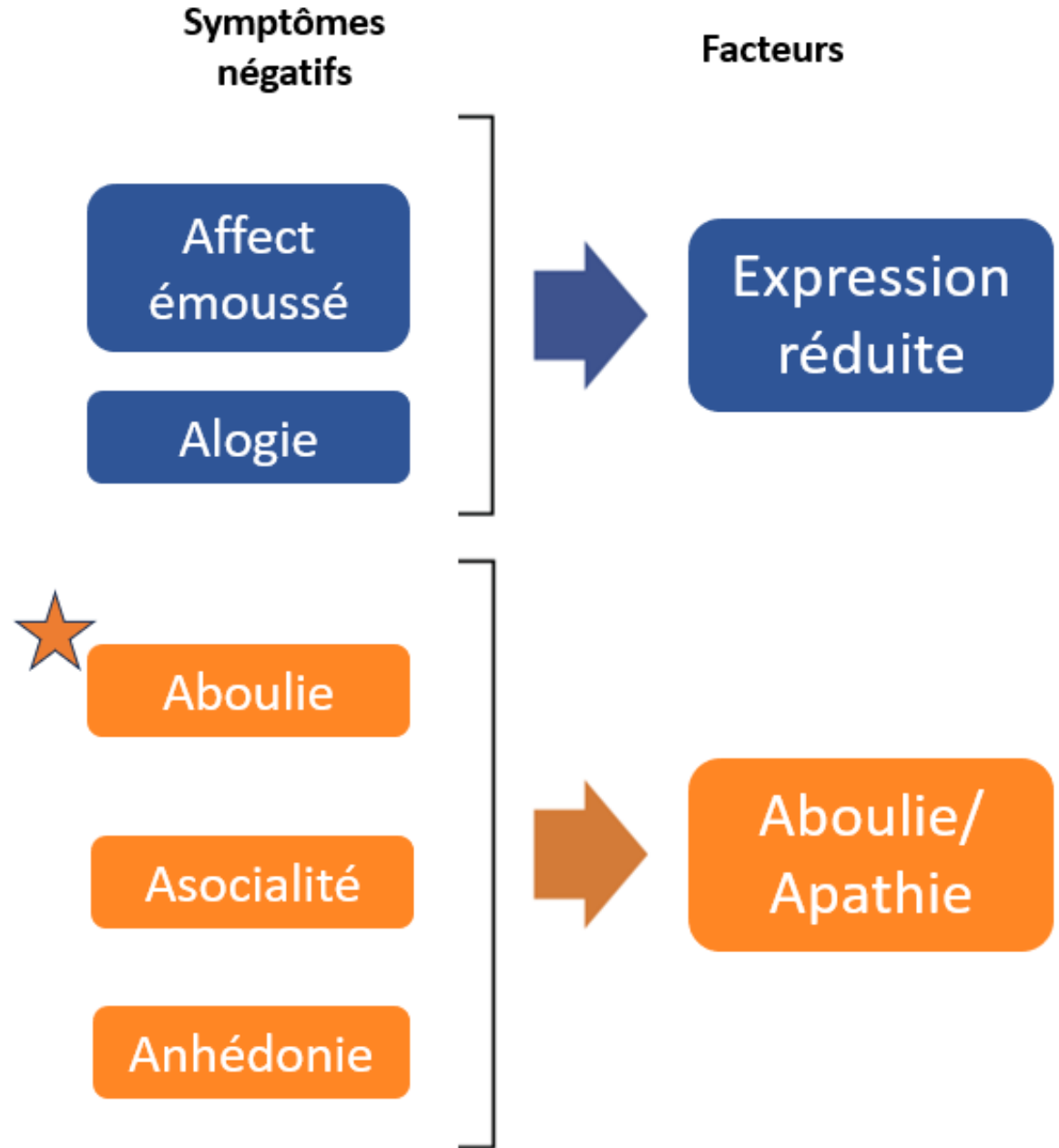
Terme	Définition proposée
Symptômes négatifs	Définis au sens large comme une réduction du fonctionnement normal relié soit à la motivation et à l'intérêt (p. ex. aboulie, anhédonie et asocialité) ou aux fonctions expressives (p. ex. affect émoussé et alogie)
Syndrome déficitaire PEP : 15 % Schizophrénie chronique : 25-30 %	Un complexe de symptômes caractérisés par des symptômes négatifs primaires et persistants largement présents au cours des 12 mois précédents (incluant les périodes de stabilité clinique); ils sont causés par un processus spécifique de la maladie distinct des facteurs génétiques et neurobiologiques contribuant à la schizophrénie non déficitaire
Symptômes négatifs prédominants	Symptômes négatifs cliniquement pertinents de sévérité relative plus grande que les symptômes positifs cooccurrents; aucune durée spécifiée, les symptômes pouvant être présents pour une période relativement courte ou de façon durable
Symptômes négatifs proéminents	Symptômes négatifs prononcés et cliniquement pertinents d'une durée non spécifiée; reflètent la réalité clinique de la plupart des patients dont la maladie ne semble pas avoir une prépondérance claire de symptômes positifs ou négatifs, et pouvant être caractérisée par les deux
Symptômes négatifs primaires	Symptômes négatifs considérés comme <u>intrinsèques à la pathophysiologie sous-jacente de la schizophrénie</u>
Symptômes négatifs secondaires	Symptômes négatifs considérés <u>reliés aux autres facteurs, comme des troubles comorbides psychiatriques ou médicaux, des effets indésirables liés au traitement ou des facteurs environnementaux</u>
Symptômes négatifs persistants (durables)	Symptômes négatifs primaires ou symptômes négatifs secondaires n'ayant pas répondu au traitement pendant un minimum de 6 mois, interférant avec le fonctionnement normal et persistant lors des périodes de stabilité clinique

Présentation clinique des symptômes négatifs





Constructions



Constructions



Aboulie

- **L'aboulie**, un corrélat clinique des déficits du système de récompense, a été proposé comme principal domaine de SN
- Plus spécifiquement, l'« **anhédonie d'anticipation** » peut mener à l'**aboulie**

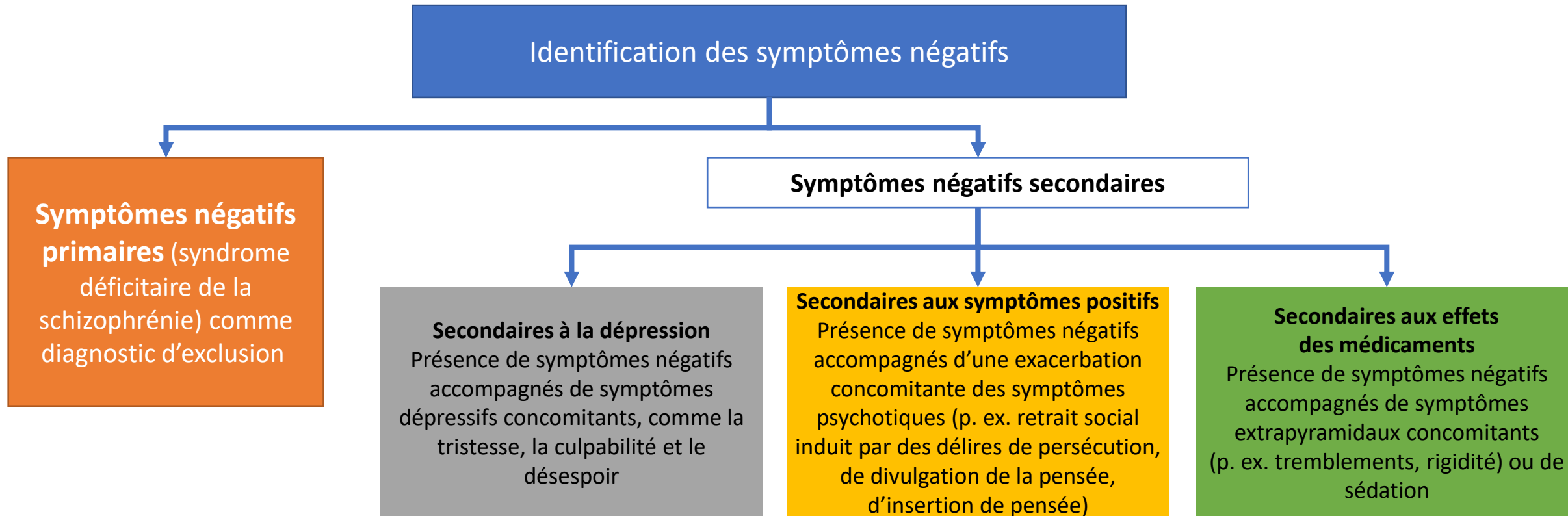
Asocialité

Anhédonie

Certains patients atteints de schizophrénie **n'anticipent pas les conséquences** des activités et sont **incapables d'utiliser une valence positive ultérieure** qui pousserait le **comportement axé sur les objectifs** vers des activités potentiellement agréables.

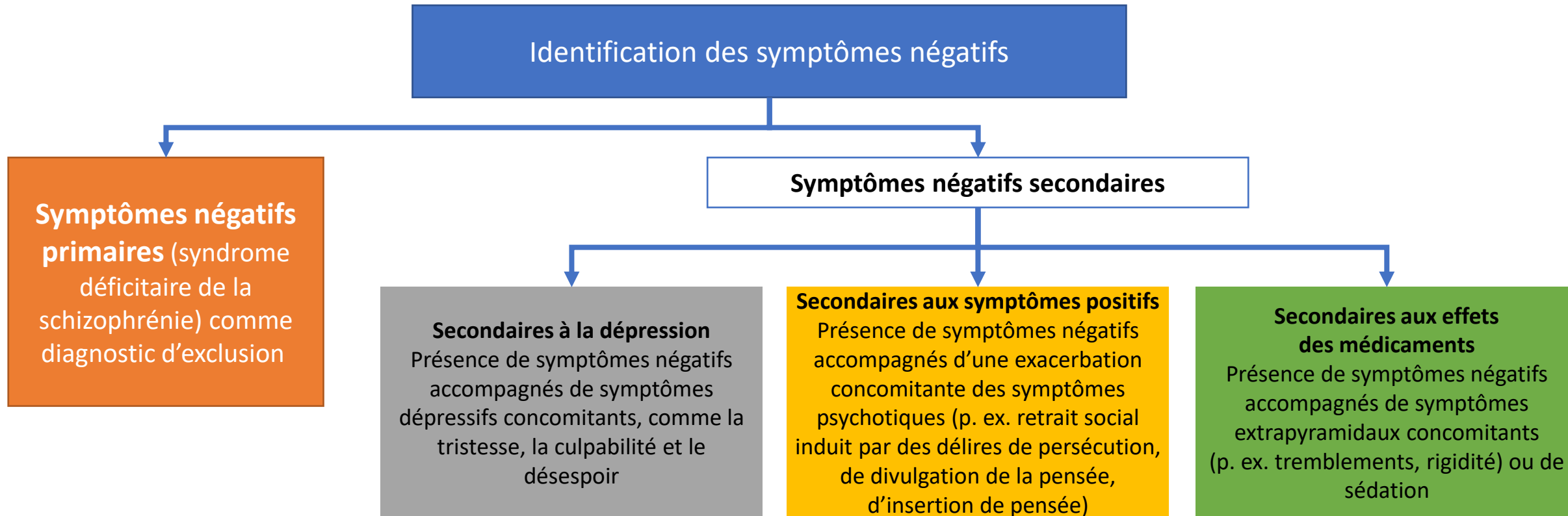
Diagnostic différentiel des symptômes négatifs de la schizophrénie

Les symptômes négatifs peuvent être une caractéristique intrinsèque de la schizophrénie, ou bien avoir une autre cause.



Diagnostic différentiel des symptômes négatifs de la schizophrénie

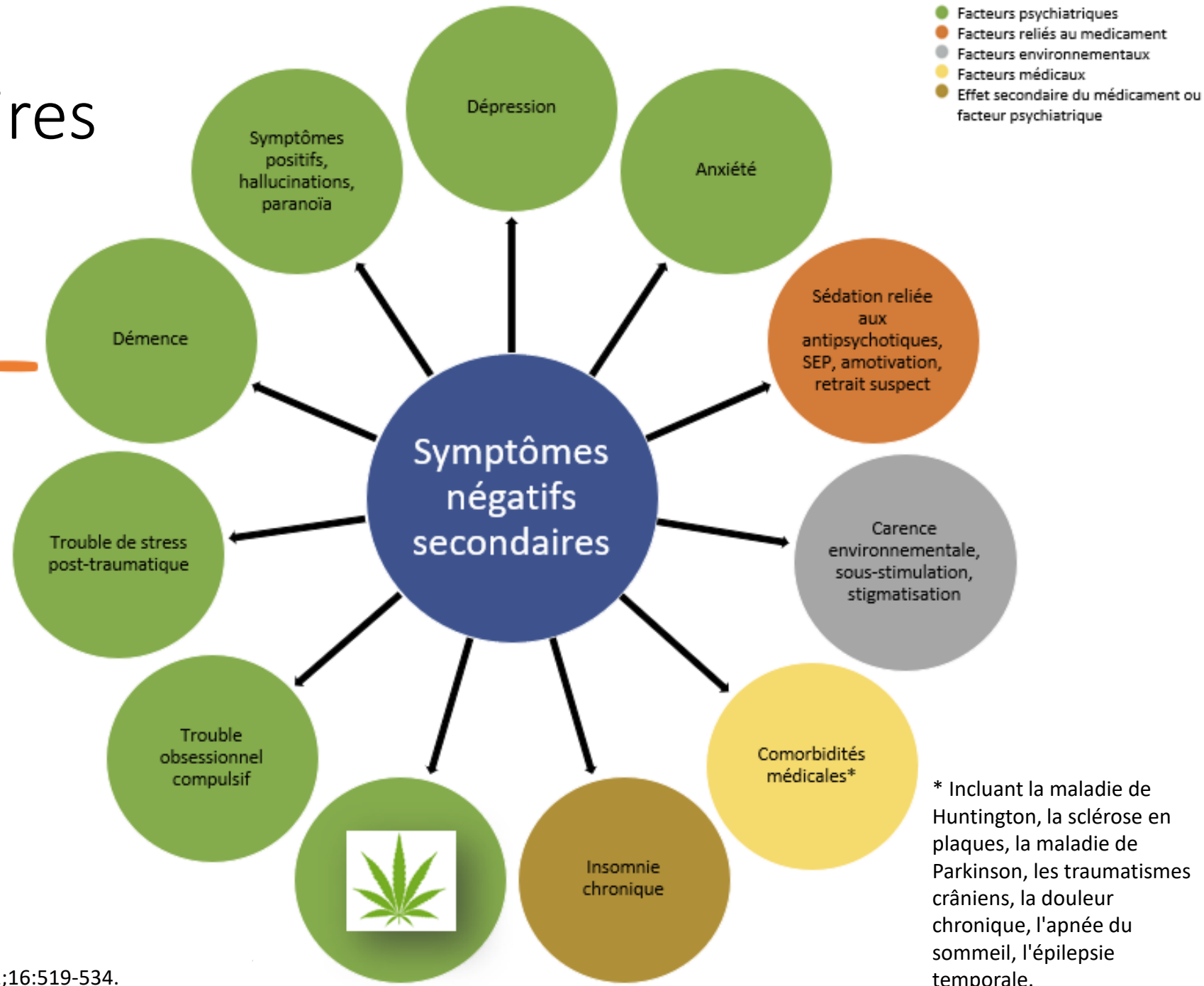
Les symptômes négatifs peuvent être une caractéristique intrinsèque de la schizophrénie, ou bien avoir une autre cause.



Point clé

Avant de décider d'une approche de prise en charge des symptômes négatifs, il est essentiel d'en déterminer la cause sous-jacente.

Causes secondaires des symptômes négatifs



Symptômes négatifs :
Fardeau de la maladie

Les symptômes négatifs sont-ils fréquents?

Jusqu'à **60 %** des patients atteints de schizophrénie ont des **symptômes négatifs proéminents ou prédominants** qui sont **cliniquement pertinents et nécessitant un traitement**

Prévalence des symptômes négatifs

(Étude CLAMORS)

En pratique clinique de routine, ~ **60 % des patients stables** atteints de schizophrénie à l'externe sous antipsychotiques manifestent **au moins un symptôme négatif de sévérité modérée ou plus.**

18 % des sujets traités présentaient **des symptômes négatifs dans les 5 domaines**

Les plus fréquents incluaient :

- Retrait social (48 %)
- Retrait émotionnel (42 %)
- Relations difficiles (39 %)

Prévalence des symptômes négatifs

- **L'étude CATIE**, chez 1 442 individus atteints de schizophrénie, a trouvé des **symptômes négatifs proéminents** chez **40 % des patients** :
 - 19 % avaient des **symptômes négatifs proéminents sans** symptômes positifs proéminents
 - 21 % avaient des symptômes positifs **et** négatifs



Fardeau des symptômes négatifs en psychose précoce



Affecte **50 %** des personnes atteintes de schizophrénie dans la phase prodromique, **avant l'apparition du premier épisode** psychotique¹



Jusqu'à 90 % des patients de **PEP**
35 à 70 % des patients continuent de manifester des SN cliniquement significatifs malgré un traitement



Une revue de 47 études observationnelles : **1/3 des personnes avec un PEP et plus de 70 % des personnes ayant connu plusieurs épisodes** de psychose manifestent **au moins un SN** au moment de l'évaluation¹



73 % des patients manifestaient des SN **avant** l'apparition de symptômes positifs

Fardeau de la maladie

Malgré que ces données indiquent clairement que les **symptômes négatifs** soient fréquents: **Quel impact ont-ils?**



Un domaine de recherche majeur au cours des deux dernières décennies a été la question de l'association possible des symptômes négatifs à une **invalidité clinique importante** et à un **mauvais fonctionnement**

Symptômes négatifs et fonctionnement

- N = 1 427 patients atteints de schizophrénie ayant effectué la visite initiale de l'étude CATIE;
 - PANSS
 - *Calgary Depression Scale*
 - EPS (*Simpson-Angus scale*)
 - Statut fonctionnel (*Heinrichs-Carpenter QOL-S*)
- Les SN étaient significativement et **inversement reliés à chaque domaine** du fonctionnement examiné
- Les relations demeurent après avoir **tenu compte des SN secondaires**
- Les SN étaient associés à un mauvais fonctionnement même chez les patients sans antipsychotique
- **Les SN primaires contribuent significativement aux atteintes fonctionnelles rencontrées chez les personnes atteintes de schizophrénie**

Méta-analyse d'études, suivi longitudinal après un PEP :

17 études, N = 2 200

- **La sévérité des SN au départ était associée à un fonctionnement global réduit à long terme, avec une ampleur de l'effet légère à modérée ($r = -0,26$)**
- **Les SN plus importants étaient associés à un fonctionnement moindre dans les domaines suivants :**
 1. **Fonctionnement cognitif** ($k = 25$ études, $n = 4\,929$, $r = -0,24$);
 2. **Fonctionnement communautaire** ($k = 9$, $n = 2\,341$, $r = -0,42$);
 3. **Taille du réseau social** ($k = 8$, $n = 577$, différence moyenne normalisée DMN = $-0,75$);
 4. **QdV** ($k = 44$, $n = 4\,114$, $r = -0,25$);
- **Les ampleurs de l'effet des domaines de fonctionnement social sont modérées à grandes**

Méta-analyse d'études, suivi longitudinal après un PEP :

17 études, N = 2 200

Présence de symptômes négatifs:

- Associée à un **fardeau familial substantiel**
- Associée à un **risque accru de :**
 - Obésité et syndrome métabolique;
 - Capacité cardiorespiratoire réduite;
 - Coûts globaux accrus pour la santé;
 - Risque et durée accrus d'hospitalisation en psychiatrie.

Une méta-analyse
chez les individus à
risque clinique élevé
de développer une
psychose
(n = 1 374)

- Les individus ayant des SN prédominants étaient moins susceptibles d'être détectés et d'obtenir un traitement en temps opportun par les services d'intervention précoce
- Les SN non détectés sont fortement associés à une durée prolongée de psychose non traitée, un autre prédicteur important de mauvais résultats en schizophrénie
- Les associations entre les SN et les mauvais résultats sont toutes tirées d'études observationnelles, limitant les déductions sur les causes
- La relation entre les SN plus graves et de moins bons résultats dans plusieurs différents domaines soulève la question si cela pouvait refléter une maladie globalement plus grave
- Toutefois, l'accumulation des données suggère que les SN sont plus fortement associés au fonctionnement que le sont les symptômes positifs en schizophrénie

SN persistants dans le groupe à risque clinique élevé

- N = 764 recrutés pour l'étude *North American Prodrome Longitudinal Study* (24 mois)
- Le groupe SNP (n = 67) avait des déficits fonctionnels significatifs à tous les points dans le temps comparativement au groupe non SNP (n = 673)
- Le fonctionnement d'est amélioré avec le temps dans le groupe non SNP
- Le **fonctionnement** du **groupe SNP** est demeuré **relativement stable et mauvais** au cours d'une période de deux ans
- Les SNP existent chez les jeunes à risque clinique élevé de psychose, entraînant des atteintes fonctionnelles significatives et persistantes, qui demeurent même en tenant compte des symptômes dépressifs persistants
- **Les SNP demeurent même chez les jeunes à risque clinique élevé qui ne transitionnent pas vers la psychose**
- Les SNP peuvent représenter un **besoin thérapeutique non comblé** chez les populations à risque clinique élevé.

Principaux points

Question Quels facteurs sont associés au fonctionnement réel chez les personnes atteintes de schizophrénie, et quelles sont les implications pour la mise en œuvre des plans de prise en charge?

Les données disponibles **ne** permettent **pas** de tirer des conclusions solides concernant les variables associées au fonctionnement réel au fil du temps chez les personnes atteintes de schizophrénie en raison de plusieurs lacunes méthodologiques :

- 1) La plupart des études ont des nombres de participants modestes;
- 2) L'évaluation du fonctionnement cognitif, de la désorganisation et des symptômes négatifs n'est pas toujours effectuée en utilisant des instruments de pointe;
- 3) Les atteintes cognitives sociales ne sont pas toujours évaluées;
- 4) La plupart des études explorent le fonctionnement global ou seulement 1 des domaines fonctionnels réels, pouvant avoir des déterminants distincts;
- 5) La capacité fonctionnelle est rarement incluse.

Principaux points

Questions Quels facteurs sont associés au fonctionnement réel chez les personnes atteintes de schizophrénie, et quelles sont les répercussions de la mise en oeuvre des plans de prise en charge?

Principaux points

Questions Quels facteurs sont associés au fonctionnement réel chez les personnes atteintes de schizophrénie, et quelles sont les répercussions de la mise en oeuvre des plans de prise en charge?

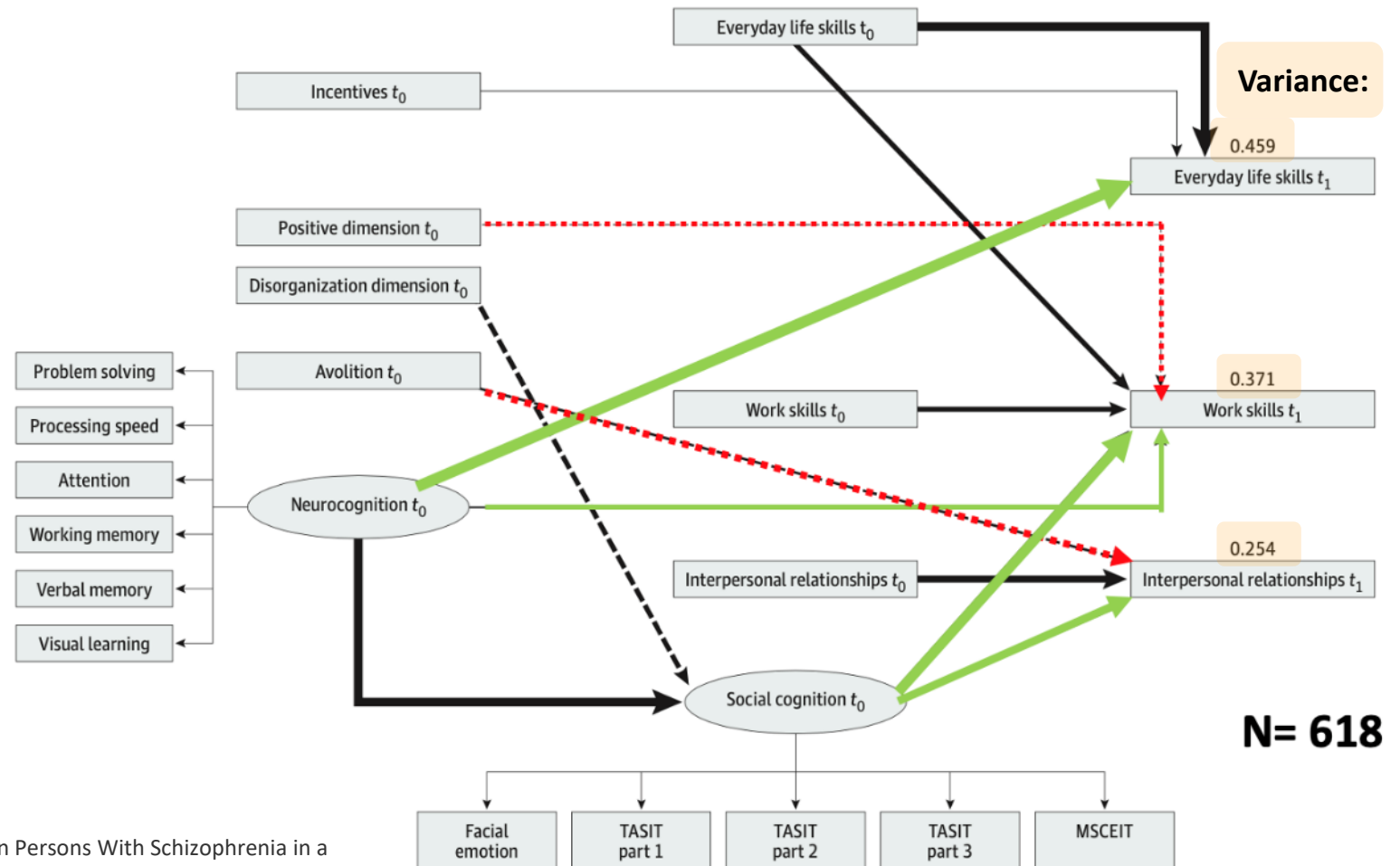
Une étude longitudinale ayant pour but d'aborder certaines de ces limitations et d'évaluer si **les variables reliées au trouble, les ressources personnelles et les facteurs reliés au contexte au départ** étaient associés, au suivi de 4 ans, avec les :

- 1) **Compétences professionnelles**
- 2) **Relations interpersonnelles**
- 3) **Aptitudes à la vie quotidienne**

Fonctionnement réel au suivi de 4 ans... au-delà des études d'association

Principaux points

Résultats Cette étude de cohortes de 4 ans, incluant 618 participants cliniquement stables atteints de schizophrénie, a identifié la cognition sociale et non sociale, l'aboulie et les symptômes positifs comme les principaux facteurs initiaux associés au fonctionnement réel au suivi. Les habiletés sociales quotidiennes de base étaient associées à des changements de compétences professionnelles au suivi.



5 variables initiales directement associées au fonctionnement réel au suivi de 4 ans

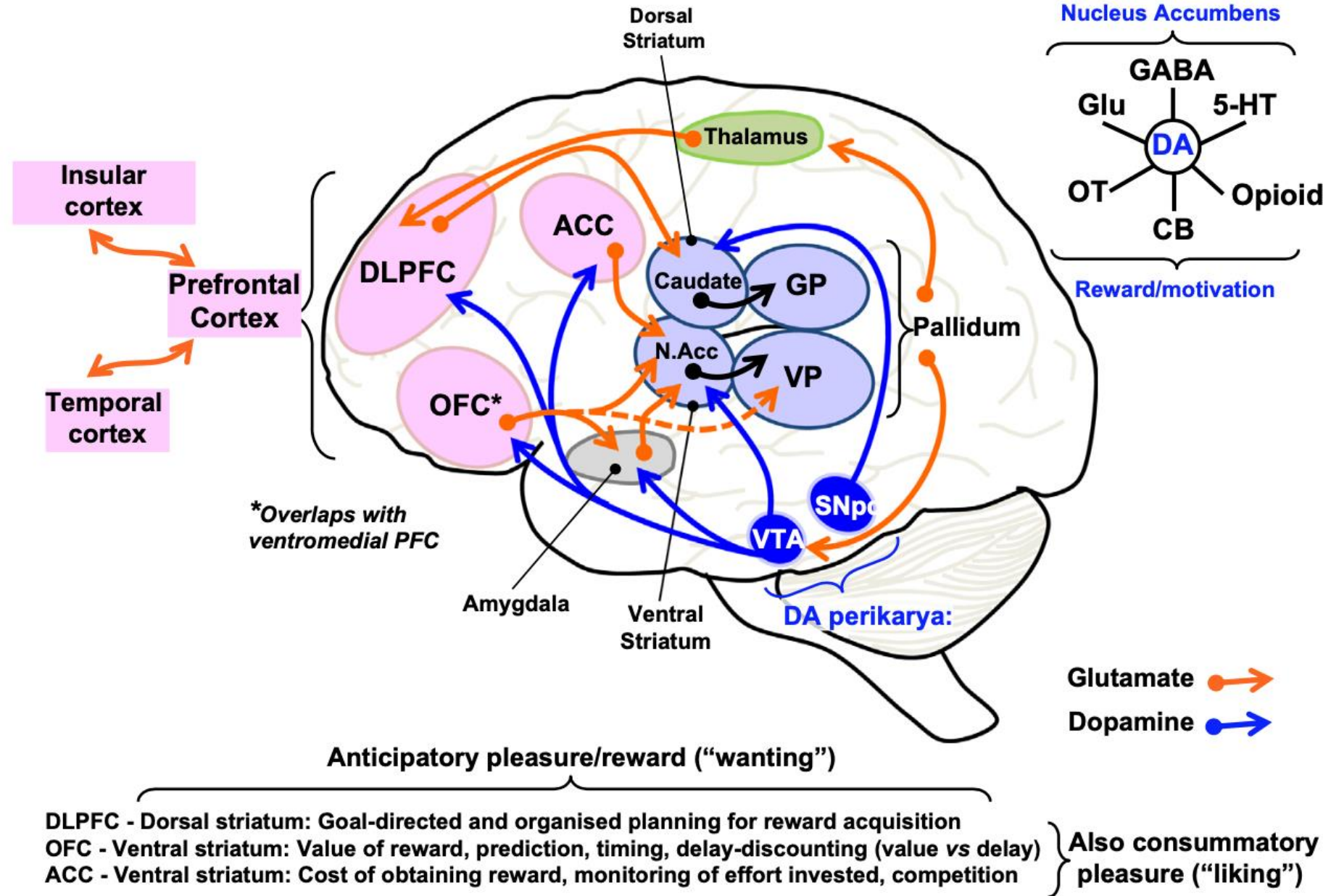
Principaux points

Signification Les résultats suggèrent que plusieurs variables associées au fonctionnement réel au suivi ne sont pas couramment évaluées et ciblées par les programmes d'intervention et que les interventions personnalisées ciblant la promotion de la cognition et de l'indépendance devraient être une partie intégrante des programmes de prise en charge des personnes atteintes de schizophrénie

- 1) Une meilleure **neurocognition** initiale était associée (directement et indirectement par la cognition sociale) à une amélioration des aptitudes à la vie quotidienne, des compétences professionnelles et du fonctionnement interpersonnel;
- 2) La **cognition sociale** était directement et positivement associée au fonctionnement interpersonnel et aux compétences professionnelles;
- 3) L'**aboulie** était directement et négativement associée au fonctionnement interpersonnel;
- 4) La **dimension des symptômes positifs** était directement et négativement associée aux compétences professionnelles;
- 5) Le **nombre d'incitatifs disponibles** était directement et positivement associé aux aptitudes à la vie quotidienne au suivi.

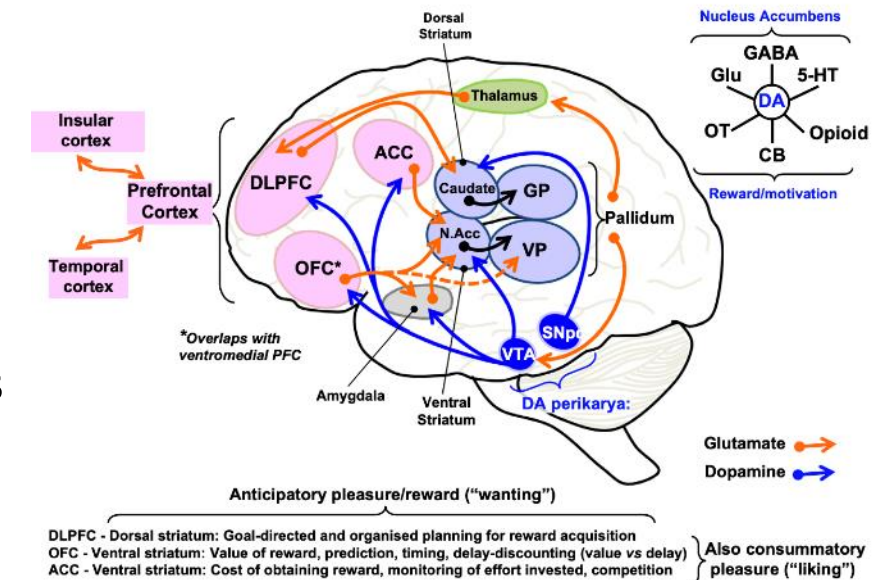
Symptômes négatifs : Neurobiologie

Réseaux impliqués dans la motivation et la récompense



Circuits neuronaux dysfonctionnels liés à l'amotivation et à l'anhédonie d'anticipation

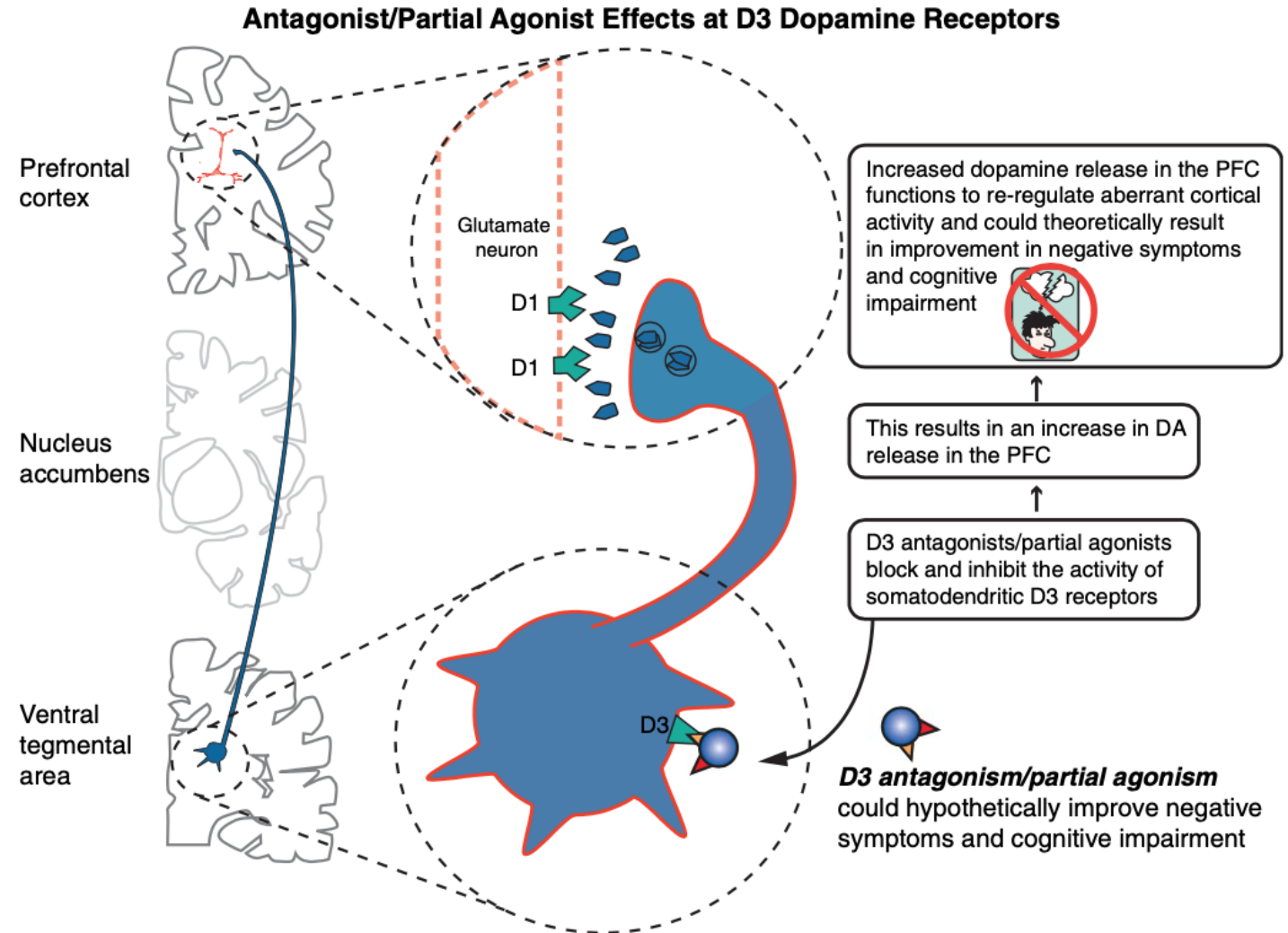
- L'appréciation du plaisir en soi ne semble pas être très affectée en présence de schizophrénie;
- L'anhédonie de consommation (« goût ») semble **intacte**;
- Les SN sont associés à un « désir » compromis ou à une **anhédonie d'anticipation**;
- Des **études d'imagerie** en schizophrénie ont constamment révélé des **anomalies des processus liés à l'anticipation d'une récompense** (anhédonie d'anticipation), **et à la motivation, à l'effort, au comportement d'approche et aux actions axées sur des objectifs nécessaires à l'acquisition**;
- Ils peuvent principalement être attribués à l'opération anormale du **striatum ventral** (noyau accumbens) et du **striatum dorsal** (principalement noyau caudé) **en interaction avec le CPF**;
- Les signaux de récompense sont moins efficaces pour activer le striatum ventral, et le CPF ventromédial/COF, en schizophrénie.



Fonctionnement hypodopaminergique du lobe frontal

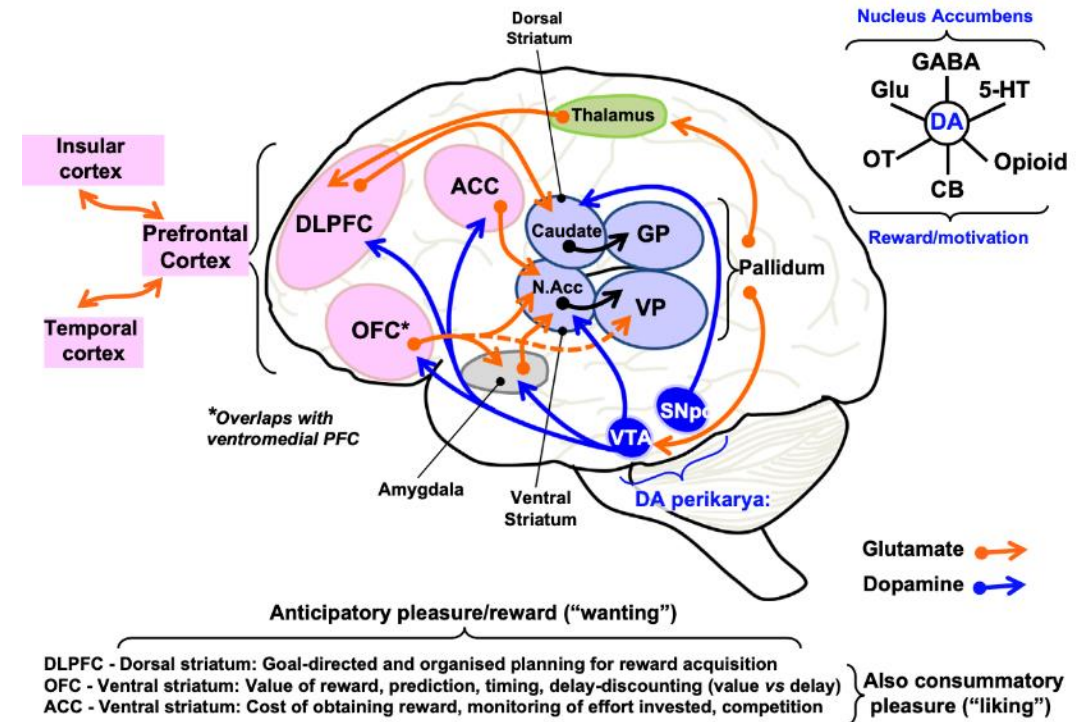
Récepteurs D3 :

- Situés dans les aires mésolimbiques impliquées dans le contrôle des récompenses, émotions et motivation;
- Jouent un rôle dans la modulation des SN, de l'humeur et de la cognition;
- Autorécepteurs D3 inhibés toniquement par la DA;
- L'activation des récepteurs D3 diminue la libération de la DA dans le CPF;
- Bloquer cette atténuation désinhiberait la libération de la DA et améliorerait la neurotransmission;
- Théoriquement, cela améliorerait la neurotransmission de la DA dans le CPF où la libération de la DA semble être contrôlée par les récepteurs D3;
- Bloquer les récepteurs D3 améliore également la libération de l'ACh dans le CPF, qui contribuerait également aux actions procognitives.



Circuits neuronaux dysfonctionnels liés à l'amotivation et à l'anhédonie d'anticipation

- **Premièrement**, un élément essentiel de la motivation est la valeur perçue de la récompense en relation avec les désirs/besoins de la personne;
- **Deuxièmement**, obtenir une récompense nécessite un effort et entraîne un coût (cognitif et/ou physique), le calcul de ceux-ci est assumé par le cortex cingulaire antérieur (transmission dopaminergique) avec le noyau accumbens;
- **Troisièmement**, dans le contexte de comportement exploratoire, une action axée sur les objectifs doit être réalisée afin d'obtenir une récompense.



Le **cadre** de conceptualisation de l'**amotivation** et de l'**anhédonie d'anticipation des SN**, non pas comme une perte d'un état hédonique et d'appréciation de la récompense comme telle, mais plutôt en termes de processus cortico-striataux intégrés déficients indispensables à l'acquisition de récompense et au plaisir de l'anticipation

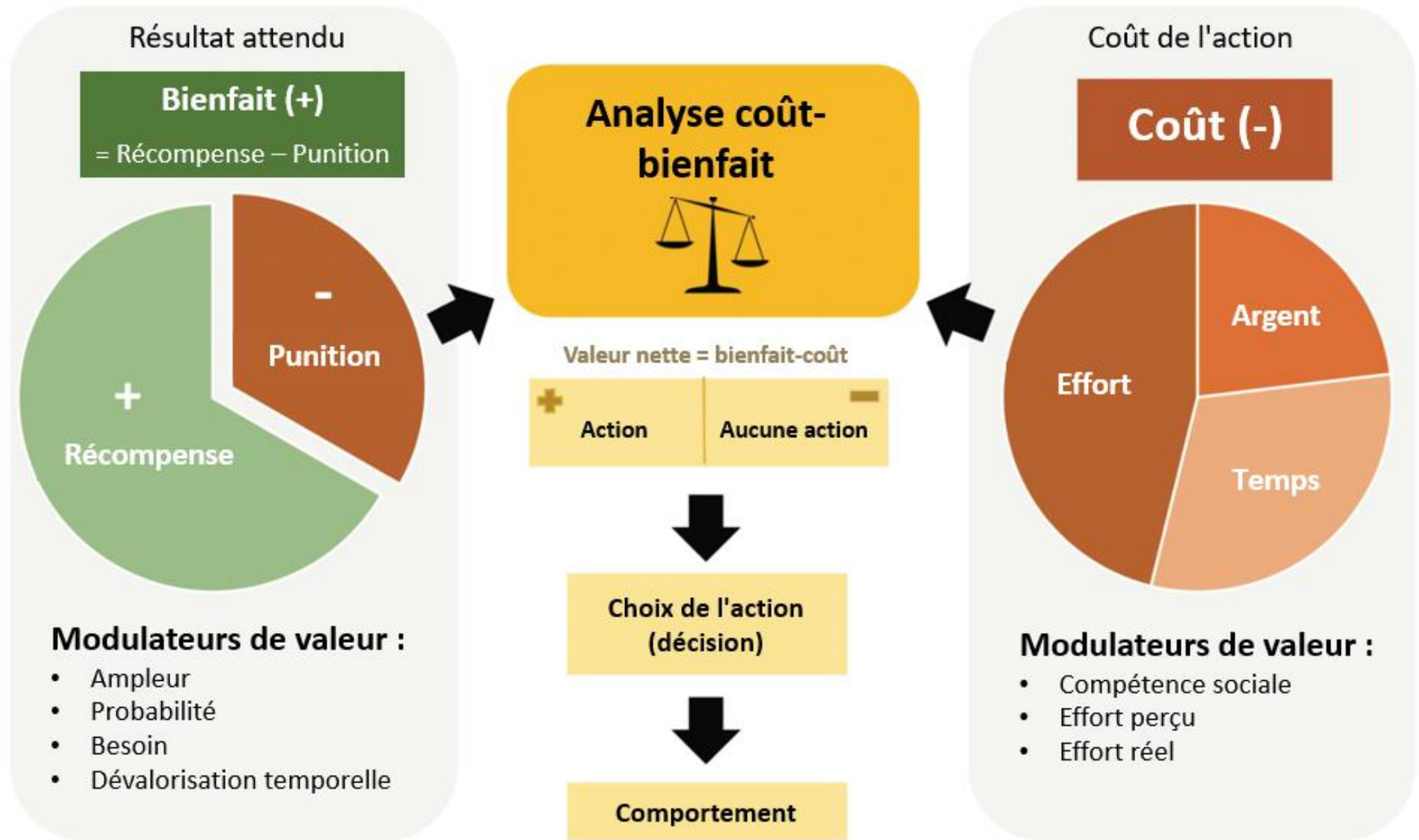
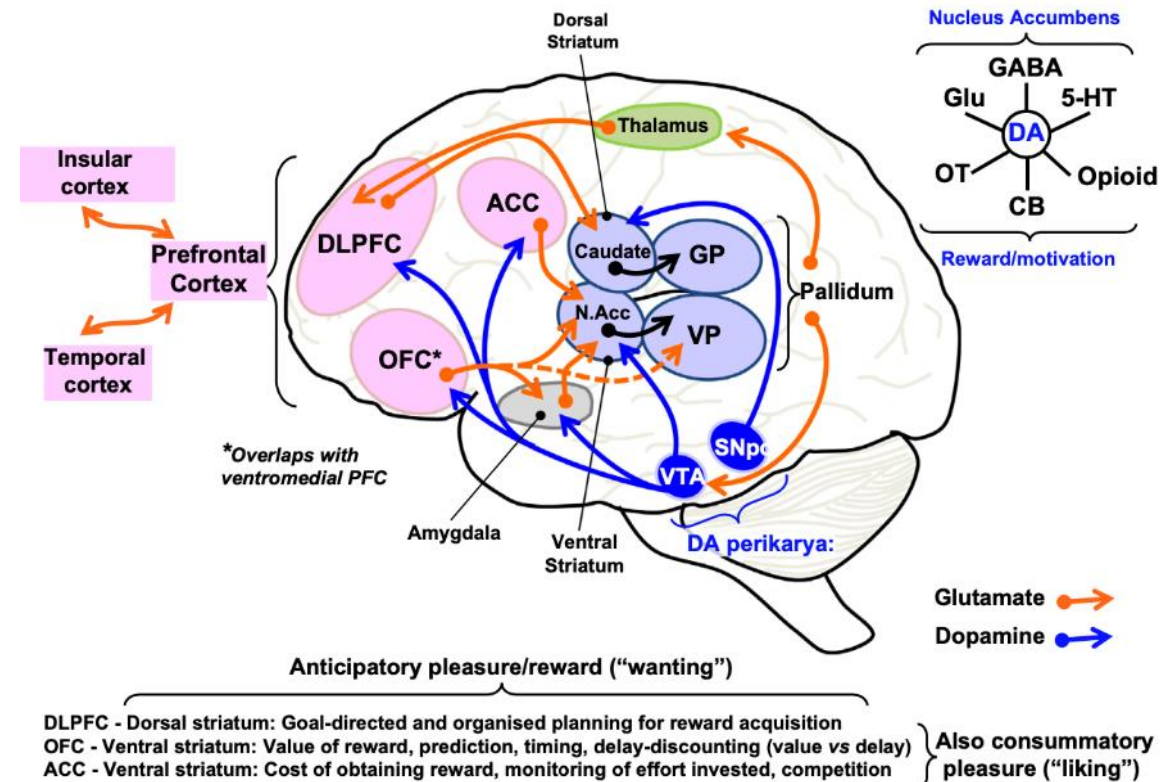


Fig. 1. Cost-benefit analysis.⁵⁹ Adapted from Schiffmann et al., 2023

Circuits neuronaux dysfonctionnels liés à l'amotivation et à l'anhédonie d'anticipation

En bref, plusieurs patients atteints de schizophrénie sont **incapables** de rassembler et d'être motivés par l'information à propos des expériences agréables antérieures, et de l'exploiter, au service de l'atteinte d'une récompense à venir nécessitant des efforts axés sur l'objectif



Symptômes négatifs :
Contrôle

Conseils pour contrôler les symptômes négatifs en clinique

RECONNAISSANCE

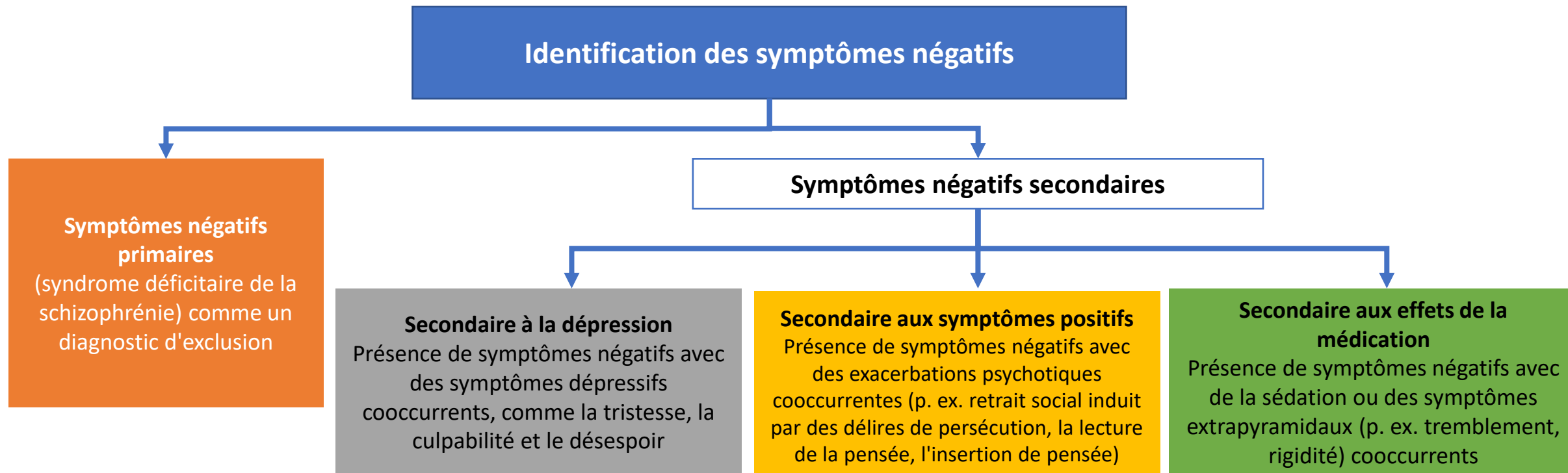


ÉVALUATION

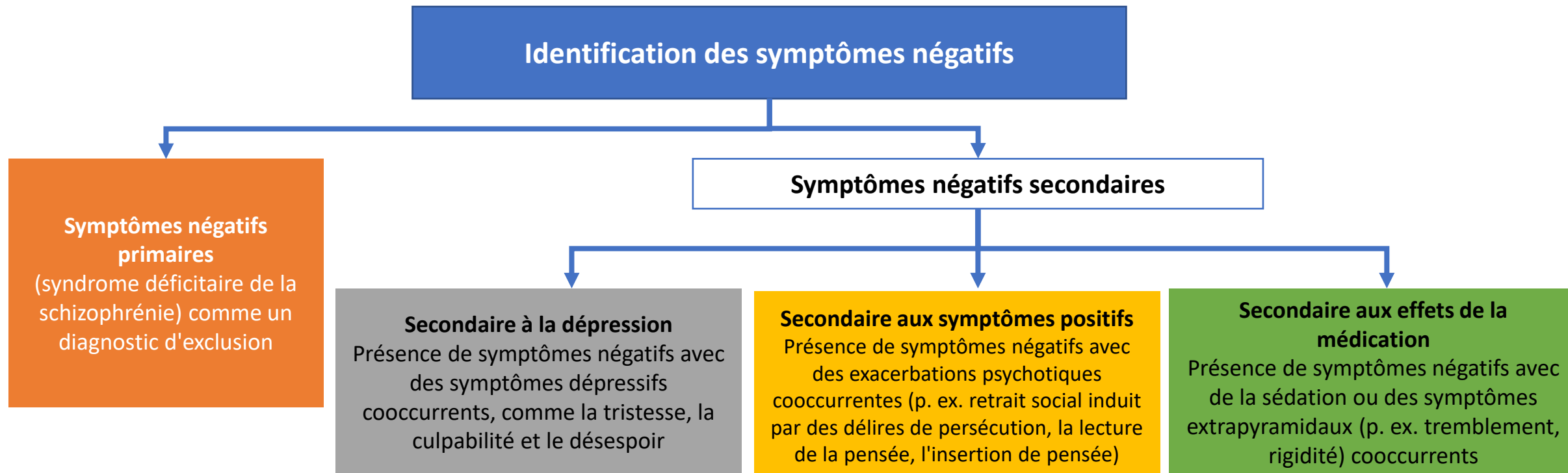


PRISE EN CHARGE

Diagnostic différentiel des symptômes négatifs



Diagnostic différentiel des symptômes négatifs



Point clé

Avant de choisir une approche pour contrôler les symptômes négatifs, il est essentiel de déterminer la cause sous-jacente

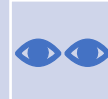
Reconnaissance



Après avoir traité les symptômes urgents, prenez le temps de vous concentrer exclusivement sur les symptômes négatifs



Prêtez une attention particulière au niveau d'interaction, d'intérêt et d'engagement du patient



Évaluez le langage corporel, les expressions faciales, la gestuelle et le contact visuel



Questionnez le patient sur ses activités et ses interactions quotidiennes, ses activités sociales à l'intérieur et à l'extérieur de la famille, du travail ou de l'école, et ses activités agréables ou de loisir



Questionnez les informateurs à propos du comportement quotidien normal du patient ayant trait aux symptômes négatifs



Envisagez utiliser l'outil NSA-4 ou un autre outil d'évaluation des symptômes négatifs

Évaluation

Évaluer

- **Affect et comportement** pouvant suggérer des symptômes négatifs

Dépister

- **Troubles comorbides psychiatriques et médicaux** pouvant se manifester comme des symptômes négatifs ou les aggraver

Évaluer

- **Effets secondaires des médicaments** pouvant se manifester comme des symptômes négatifs ou aggraver les plaintes quant aux symptômes négatifs

Jauger

- **Niveau d'atteintes** par comparaison du patient à un individu sain apparié pour l'âge et le sexe

Exemples d'outils d'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie, validés et utilisés par le clinicien

Outil	Temps requis estimé
Échelle d'évaluation des syndromes positif et négatif (PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale) ¹	de 30 à 40 minutes
Échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms) ²	~ 20 minutes
Échelle d'évaluation des symptômes négatifs en 16 items (NSA-16 – 16-item Negative Symptom Assessment) ³	de 15 à 30 minutes
Échelle brève des symptômes négatifs (BNSS – Brief Negative Symptom Scale) ⁴	~ 15 minutes
Échelle d'entretien d'évaluation clinique des symptômes négatifs (CAINS – Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) ⁵	~ 25 minutes

1. Kay SR, et al. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276; 2. Andreasen NC. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(7):784–8; 3. Axelrod BN, et al. *J Psychiatr Res.* 1993;27(3):253–258.
4. Kirkpatrick B, et al. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300–5; 5. Blanchard JJ, et al. *Schizophr Bull.* 2011;37:291–9.

Exemples d'outils d'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie, validés et utilisés par le clinicien

Outil	Temps requis estimé
Échelle d'évaluation des syndromes positif et négatif (PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale) ¹	de 30 à 40 minutes
Échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms) ²	~ 20 minutes
Échelle d'évaluation des symptômes négatifs en 16 items (NSA-16 – 16-item Negative Symptom Assessment) ³	de 15 à 30 minutes
Échelle brève des symptômes négatifs (BNSS – Brief Negative Symptom Scale) ⁴	~ 15 minutes
Échelle d'entretien d'évaluation clinique des symptômes négatifs (CAINS – Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) ⁵	~ 25 minutes



Point clé

Différentes échelles validées peuvent être utilisées dans la pratique clinique pour aider à identifier et à évaluer les symptômes négatifs de la schizophrénie

1. Kay SR, et al. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276; 2. Andreasen NC. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(7):784–8; 3. Axelrod BN, et al. *J Psychiatr Res.* 1993;27(3):253–258.
4. Kirkpatrick B, et al. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):300–5; 5. Blanchard JJ, et al. *Schizophr Bull.* 2011;37:291–9.

NSA-4

GLOBAL NEGATIVE SYMPTOMS RATING

1. No evidence of this symptom
2. Minimal evidence of this symptom
3. Mild evidence of this symptom
4. Moderate evidence of this symptom; apparent to the casual observer
5. Marked evidence of this symptom; readily apparent to casual observer
6. Severe; not only obvious but has marked impact on functioning
7. Extremely severe symptom; it is incapacitating for subject

1. Prolonged time to respond
2. Restricted speech quantity <ol style="list-style-type: none">1. Normal speech quantity2. Minimal reduction in quantity; may be extreme side of normal3. Speech quantity is reduced, but more obtained with minimal prodding4. Flow of speech is maintained only by regularly prodding5. Responses usually limited to a few words, and/or detail is only obtained by prodding or bribing6. Responses usually nonverbal or limited to 1 or 2 words despite efforts to elicit more9. Not ratable
3. Impoverished speech content
4. Inarticulate speech
5. Emotion: Reduced range (specify time frame for this assessment) <ol style="list-style-type: none">1. Normal range of emotion2. Minimal reduction in range; may be extreme side of normal3. Range seems restricted relative to a normal person, but during the specified time period subject convincingly reports at least four emotions4. Subject convincingly identifies two or three emotional experiences5. Subject can convincingly identify only one emotional experience6. Subject reports little or no emotional range9. Not ratable
6. Affect: Reduced modulation of intensity
7. Affect: Reduced display on demand
8. Reduced social drive <ol style="list-style-type: none">1. Normal social drive2. Minimal reduction in social drive; may be extreme side of normal3. Desire for social interactions seems somewhat reduced4. Obvious reduction in desire to initiate social contacts, but a number of social contacts are initiated each week5. Marked reduction in desire to initiate social contacts, but a few contacts are maintained at subject's initiation (as with family)6. no desire to initiate any social interactions9. Not ratable
9. Poor rapport with interviewer
10. Sexual interest
11. Poor grooming and hygiene
12. Reduced sense of purpose
13. Reduced interests <ol style="list-style-type: none">1. Normal interests2. Minimal reduction in interests; may be extreme side of normal3. Range of interests and/or commitment to them seems diminished4. Range of interests is clearly diminished and subject is not particularly committed to interests held5. Only one or two interests reported, and these pursued superficially6. Little or nothing stimulates interest9. Not ratable
14. Reduced daily activity
15. Reduced expressive gestures
16. Slowed movements

Échelle destinée à l'évaluation de la dépression chez les patients atteints de schizophrénie (échelle CDSS)

- Utilisée par le clinicien et centrée sur les symptômes dépressifs des patients atteints de schizophrénie;
- 9 items;
- Temps requis : 5 minutes maximum.



Point clé

L'échelle CDSS peut permettre de faire la distinction entre des symptômes négatifs et une dépression concomitante

Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)
Copyright © 2018 (Dr. D. Addington) All Rights Reserved

Interviewer: Ask the first question as written. Use follow up probes or qualifiers at your discretion. Time frame refers to last two weeks unless stipulated. N.B. The last item, # 9, is based on observations of the entire interview.

<p>I. DEPRESSION: How would you describe your mood over the last two weeks? Do you keep reasonably cheerful or have you been very depressed or low spirited recently? In the last two weeks how often have you (own words) every day? All day?</p> <p>0. Absent 1. Mild - Expresses some sadness or discouragement on questioning 2. Moderate - Distinct depressed mood persisting up to half the time over last 2 weeks: present daily 3. Severe - Markedly depressed mood persisting daily over half the time interfering with normal motor and social functioning.</p> <p>II. HOPELESSNESS: How do you see the future for yourself? Can you see any future? Or has life seemed quite hopeless? Have you given up or does there still seem some reason for trying?</p> <p>0. Absent 1. Mild - Has at times felt hopeless over the last two weeks but still has some degree of hope for the future. 2. Moderate - Persistent, Moderate sense of hopelessness over the last 2 weeks. Can be persuaded to acknowledge possibility of things being better. 3. Severe - Persisting and distressing sense of hopelessness.</p> <p>III. SELF DEPRECIATION: What is your opinion of your self compared to other people? Do you feel better, not as good, or about the same as other? Do you feel inferior or even worthless?</p> <p>0. Absent 1. Mild - Some inferiority, not amounting to feeling of worthlessness. 2. Moderate - Subject feels worthless, but less than 50% of the time. 3. Severe - Subject feels worthless more than 50% of the time. May be challenged to acknowledge otherwise.</p> <p>IV. GUILTY IDEAS OF REFERENCE: Do you have the feeling that you are being blamed for something or even wrongly accused? What about? (Do not include justifiable blame or accusation. Exclude delusions of guilt.)</p> <p>0. Absent 1. Mild - Subject feels blamed but not accused less than 50% of the time. 2. Moderate - Persisting sense of being blamed, and/or occasional sense of being accused. 3. Severe - Persistent sense of being accused. When challenged, acknowledges that it is not so.</p> <p>V. PATHOLOGICAL GUILT: Do you tend to blame yourself for little things you may have done in the past? Do you think that you deserve to be so concerned about this?</p> <p>0. Absent</p>	<p>1. Mild - Subject sometimes feels over guilty about some minor peccadillo, but less than 50% of time. 2. Moderate - Subject usually (over 50% of time) feels guilty about past actions the significance of which he exaggerates. 3. Severe - Subject usually feels s/he is to blame for everything that has gone wrong, even when not his/her fault.</p> <p>VI. MORNING DEPRESSION: When you have felt depressed over the last 2 weeks have you noticed the depression being worse at any particular time of day?</p> <p>0. Absent - No depression. 1. Mild - Depression present but no diurnal variation. 2. Moderate - Depression spontaneously mentioned to be worse in a.m. 3. Severe - Depression markedly worse in a.m., with impaired functioning which improves in p.m.</p> <p>VII. EARLY WAKENING: Do you wake earlier in the morning than is normal for you? How many times a week does this happen?</p> <p>0. Absent - No early wakening. 1. Mild - Occasionally wakes (up to twice weekly) 1 hour or more before normal time to wake or alarm time. 2. Moderate - Often wakes early (up to 5 times weekly) 1 hour or more before normal time to wake or alarm. 3. Severe - Daily wakes 1 hour or more before normal time.</p> <p>VIII. SUICIDE: Have you felt that life wasn't worth living? Did you ever feel like ending it all? What did you think you might do? Did you actually try?</p> <p>0. Absent 1. Mild - Frequent thoughts of being better off dead, or occasional thoughts of suicide. 2. Moderate - Deliberately considered suicide with a plan, but made no attempt. 3. Severe - Suicidal attempt apparently designed to end in death (i.e.: accidental discovery of inefficient means).</p> <p>IX. OBSERVED DEPRESSION: Based on interviewer's observations during the entire interview. The question "Do you feel like crying?" used at appropriate points in the interview, may elicit information useful to this observation.</p> <p>0. Absent 1. Mild - Subject appears sad and mournful even during parts of the interview, involving affectively neutral discussion. 2. Moderate - Subject appears sad and mournful throughout the interview, with gloomy monotonous voice and is tearful or close to tears at times. 3. Severe - Subject chokes on distressing topics, frequently sighs deeply and cries openly, or is persistently in a state of frozen misery if examiner is sure that this is present.</p>
---	---

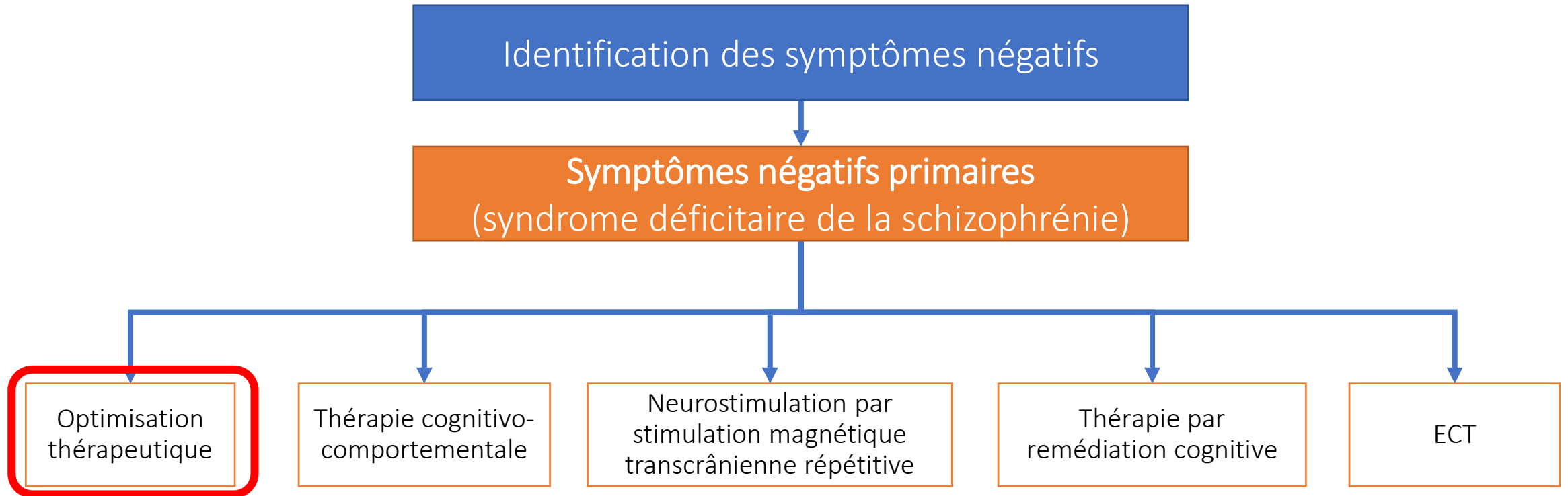
English Original, 2018

CDSS : échelle d'évaluation de la dépression de Calgary pour patients atteints de schizophrénie (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia*).

Prise en charge



Prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie : options pour les symptômes négatifs primaires



Point clé

L'optimisation thérapeutique est l'une des nombreuses approches possibles pour la prise en charge des symptômes négatifs primaires

Lignes directrices de pratique clinique : Recommandations limitées concernant les symptômes négatifs

Lignes directrices	Recommandations
Lignes directrices canadiennes pour la schizophrénie (2017) ¹	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
American Psychiatric Association (2021)	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
British Association for Psychopharmacology (2019)	« Aucune stratégie particulière visant à réduire les symptômes négatifs ne peut être recommandée chez les patients non sélectionnés atteints de schizophrénie. » (traduction libre)
Scottish Guidelines (2016)	Envisager l'ajout d'un antidépresseur, de lamotrigine ou de sulpiride
Australie-Nouvelle-Zélande (2016)	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
NICE (Royaume-Uni) (2014)	Proposer une thérapie cognitivocomportementale Envisager de proposer l'art-thérapie

Lignes directrices de pratique clinique : Recommandations limitées concernant les symptômes négatifs

Lignes directrices	Recommandations
Lignes directrices canadiennes pour la schizophrénie (2017) ¹	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
American Psychiatric Association (2021)	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
British Association for Psychopharmacology (2019)	« Aucune stratégie particulière visant à réduire les symptômes négatifs ne peut être recommandée chez les patients non sélectionnés atteints de schizophrénie. » (traduction libre)
Scottish Guidelines (2016)	Envisager l'ajout d'un antidépresseur, de lamotrigine ou de sulpiride
Australie-Nouvelle-Zélande (2016)	Aucune recommandation précise sur les symptômes négatifs
NICE (Royaume-Uni) (2014)	Proposer une thérapie cognitivocomportementale Envisager de proposer l'art-thérapie



Point clé

Les lignes directrices de pratique clinique n'apportent que très peu d'aide aux cliniciens dans leur démarche de prise en charge des symptômes négatifs primaires

Méta-analyse d'études cliniques sur des antipsychotiques : Effet sur les SN

- Il n'y a **pas de médicament indiqué spécifiquement pour le traitement des SN**;
- Cependant, il y a maintenant **plus de 60 ECR, incluant plus 18 000 patients**, comparant des antipsychotiques au placebo pour les exacerbations aiguës de la schizophrénie rapportant des effets sur les SN;
- La méta-analyse de celles-ci montre que **le traitement par antipsychotiques mène à une amélioration statistiquement significative des SN comparativement au placebo**;
- L'**ampleur de l'effet** était toutefois **relativement modeste** (DMN = -0,35);
- De plus, **les améliorations des SN dans ces études peuvent être secondaires aux améliorations des symptômes positifs**.

Méta-analyse d'études cliniques sur des antipsychotiques : Effet sur les SN

- Il n'y a **pas de médicament indiqué spécifiquement pour le traitement des SN**;
- Cependant, il y a maintenant **plus de 60 ECR, incluant plus 18 000 patients**, comparant des antipsychotiques au placebo pour les exacerbations aiguës de la schizophrénie rapportant des effets sur les SN;
- La méta-analyse de celles-ci montre que **le traitement par antipsychotiques mène à une amélioration statistiquement significative des SN comparativement au placebo**;
- L'**ampleur de l'effet** était toutefois **relativement modeste** (DMN = -0,35);
- De plus, **les améliorations des SN dans ces études peuvent être secondaires aux améliorations des symptômes positifs**.



Point clé

Les antipsychotiques en tant que classe de médicaments ne démontrent pas d'effets spécifiques sur le traitement des symptômes négatifs

Méta-analyse en réseau des traitements antipsychotiques chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants¹

L'analyse comprend 21 études (N total = 3 451)

Études avec comparateurs actifs

La cariprazine est supérieure à la rispéridone (1 étude, N = 461)²

Différence moyenne normalisée sur l'échelle PANSS-FSNS (IC à 95 %)
0,29 (0,11 à 0,48)

L'olanzapine est supérieure à l'halopéridol (1 étude, N = 35)³

Différence moyenne normalisée pour les symptômes négatifs sur l'échelle PANSS (IC à 95 %)
0,75 (0,06 à 1,44)

Études contrôlées par placebo

L'amisulpride est supérieur au placebo (4 études, N = 590)⁴⁻⁷

Différence moyenne normalisée sur l'échelle SANS (IC à 95 %)
0,47 (0,23 à 0,71)

Méta-analyse en réseau des traitements antipsychotiques chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants¹

L'analyse comprend 21 études (N total = 3 451)

Études avec comparateurs actifs

Études contrôlées par placebo

La cariprazine est supérieure
à la rispéridone
(1 étude, N = 461)²

L'olanzapine est supérieure
à l'halopéridol
(1 étude, N = 35)³

L'amisulpride est supérieur
au placebo
(4 études, N = 590)⁴⁻⁷

Différence moyenne normalisée sur
l'échelle PANSS-FSNS (IC à 95 %)
0,29 (0,11 à 0,48)

Différence moyenne normalisée pour
les symptômes négatifs sur l'échelle
PANSS (IC à 95 %)
0,75 (0,06 à 1,44)

Différence moyenne normalisée sur
l'échelle SANS (IC à 95 %)
0,47 (0,23 à 0,71)



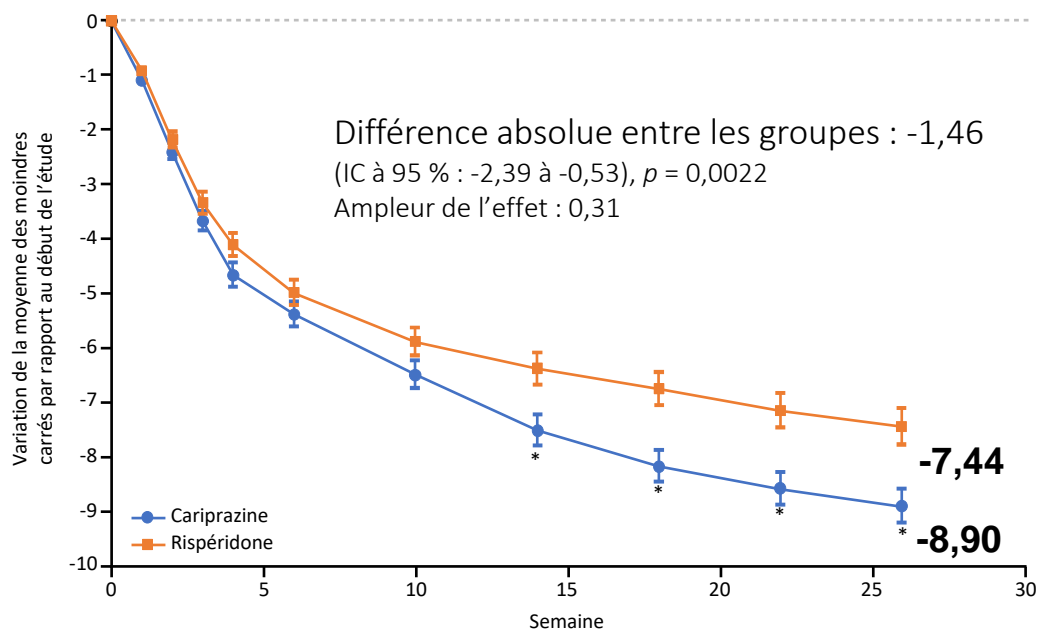
Point clé

Dans cette méta-analyse en réseau, des différences significatives ont été observées dans les analyses appariées pour l'amisulpride > au placebo (4 études), la cariprazine > à la rispéridone (1 étude) et l'olanzapine > à l'halopéridol (1 étude)

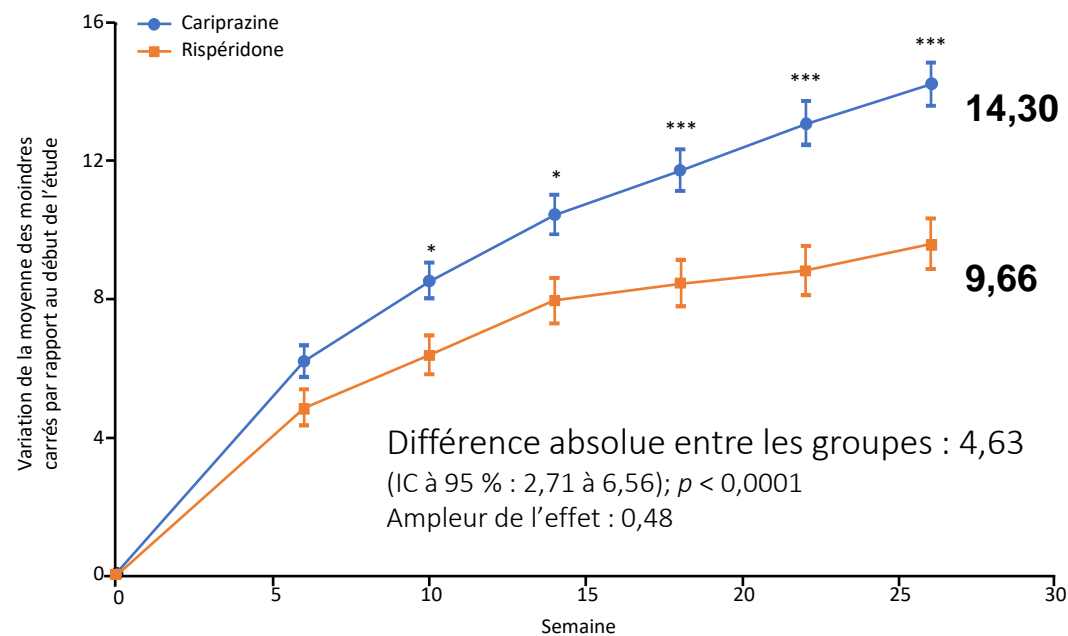
La cariprazine p/r à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants : étude prospective comparative directe

N = 461 adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de schizophrénie à long terme (> 2 ans) dont l'état clinique était stable et présentant des symptômes négatifs prédominants (> 6 mois)

Variation du score factoriel des symptômes négatifs selon l'échelle PANSS (échelle PANSS-FSNS)



Variation du score total de fonctionnement personnel et social (PSP – Personal and Social Performance)



* $p < 0,01$ vs rispéridone; *** $p < 0,0001$ vs rispéridone

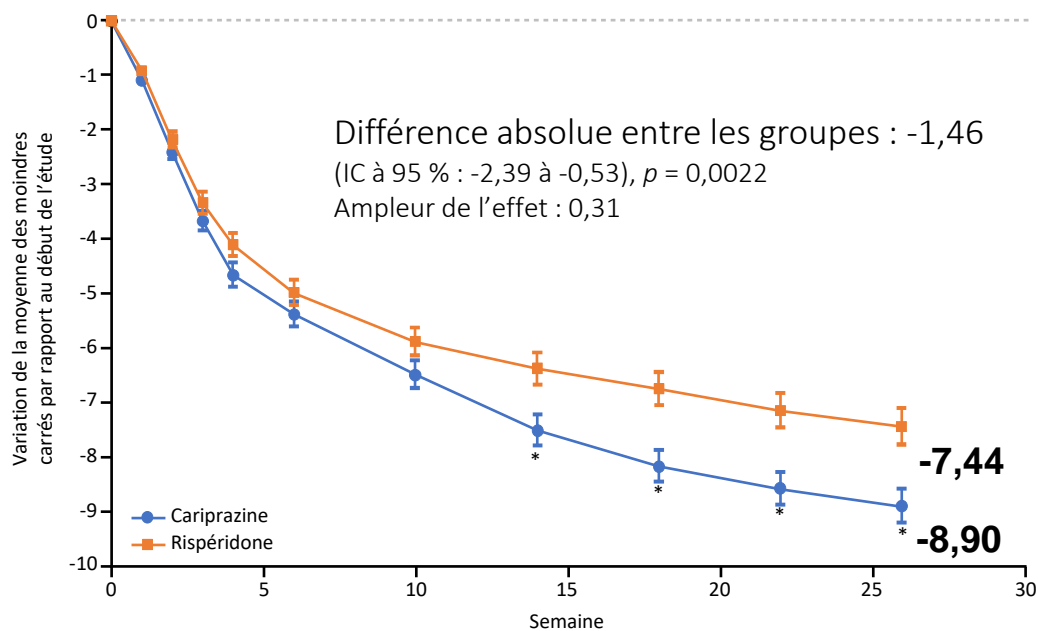
Doses quotidiennes moyennes : 4,2 mg de cariprazine; 3,8 mg de rispéridone.

Németh G, et al. Lancet. 2017;389(10074):1103–1113.

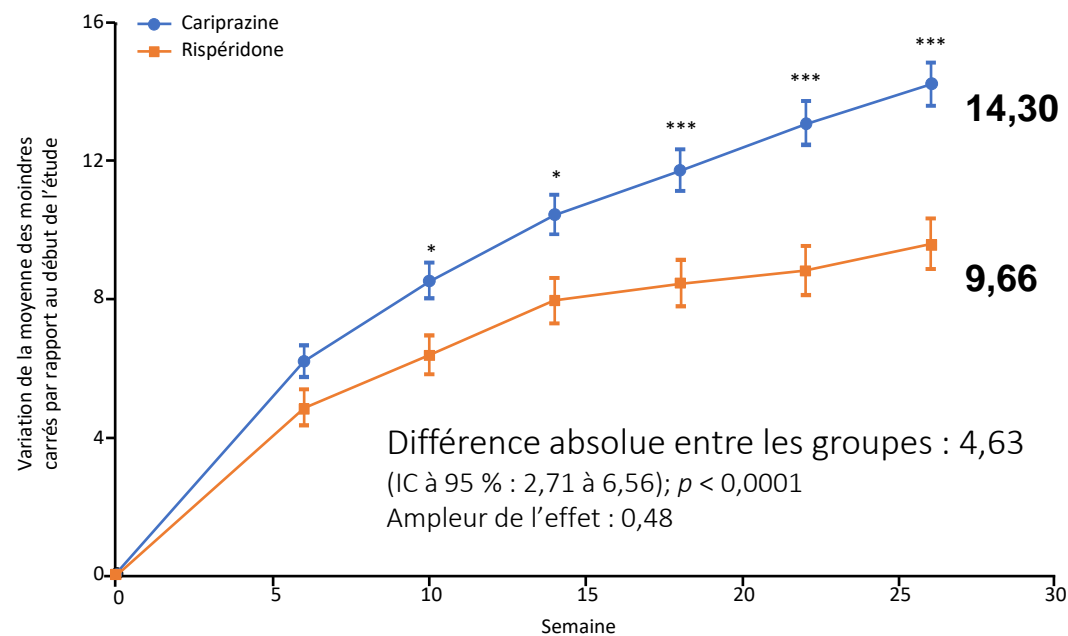
La cariprazine p/r à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants : étude prospective comparative directe

N = 461 adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de schizophrénie à long terme (> 2 ans) dont l'état clinique était stable et présentant des symptômes négatifs prédominants (> 6 mois)

Variation du score factoriel des symptômes négatifs selon l'échelle PANSS (échelle PANSS-FSNS)



Variation du score total de fonctionnement personnel et social (PSP – Personal and Social Performance)



Point clé

La cariprazine a été associée à des améliorations supérieures des scores relatifs aux symptômes négatifs et des capacités fonctionnelles par rapport à celles observées avec la rispéridone

* $p < 0,01$ vs rispéridone; *** $p < 0,0001$ vs rispéridone

Doses quotidiennes moyennes : 4,2 mg de cariprazine; 3,8 mg de rispéridone.

Németh G, et al. Lancet. 2017;389(10074):1103–1113.

L'étude sur la cariprazine abordée précédemment est un exemple d'une étude utilisant une combinaison de ces stratégies



Pour aborder la **pseudospécificité**, l'étude **restreignait l'inclusion aux individus ayant des SN prédominants** et incluait la rispéridone comme contrôle actif



On a également **fait des efforts pour exclure les SN secondaires** en excluant les patients atteints d'une dépression comorbide et/ou de SEP



Notamment, cette étude a **complété l'évaluation par le PANSS avec une évaluation du fonctionnement en contexte réel**



Finalement, cette **étude était de 26 semaines**, abordant la crainte que les études plus courtes aient une durée inadéquate pour observer un effet

Cariprazine pour les symptômes négatifs en psychose précoce

- Une petite étude prospective ouverte au Royaume-Uni a évalué l'efficacité de la cariprazine sur les symptômes négatifs en psychose précoce;
- Informations sur :
 - Traitements antérieurs;
 - Raisons pour passer à la cariprazine;
 - Tolérabilité;
 - Raisons de la cessation (le cas échéant);
- La réponse au traitement fut mesurée en utilisant le PANSS au départ, à 3 mois et à 6 mois.

Cariprazine pour les symptômes négatifs en psychose précoce

- 4 hommes, 6 femmes avec un âge moyen de 25,5 (6,7) ans
- Les raisons de l'instauration de la cariprazine incluaient principalement des **symptômes négatifs proéminents ou prédominants** et des **effets secondaires/enjeux de tolérabilité** avec les antipsychotiques précédents
- La moitié des sujets étaient sous d'autres traitements concomitants, incluant un sous antipsychotiques (1/10) et quatre sous antidépresseurs (4/10)

RÉSULTATS

Tableau 1 : Données démographiques, traitement et tolérabilité							
Cas	Sexe	Âge	Raisons d'instaurer la CPZ	Médicament précédent	Médicament concomitant	Dose de CPZ	Tolérabilité/arrêt
1	Femmes	28	Sx négatifs	Risperidone	Aucun	3 mg	Bonne tolérabilité
2	Hommes	23	Sx négatifs	Aucun	Aucun	1.5 mg	Bonne tolérabilité
3	Femmes	22	Sx négatifs	Olanzapine	Aucun	1.5 mg	Incapable de tolérer 3 mg
4	Hommes	21	Sx négatifs et hyperprolactinémie	Halopéridol	Halopéridol	1.5 mg	Bonne tolérabilité
5	Femmes	20	Sx négatifs et ES	Quétiapine	Sertraline	3 mg	Bonne tolérabilité
6	Femmes	36	Sx négatifs et ES	Olanzapine	Vortioxétine	3 mg	Bonne tolérabilité
7	Femmes	22	Sx positifs et négatifs	Aucun	Mirtazapine	3 mg	Bonne tolérabilité
8	Hommes	21	Sx positifs et négatifs	Aucun	Aucun	3 mg	Arrêt à 34 jours (mauvaise réponse)
9	Femmes	38	Faible observance aux Tx antérieurs	Décanoate de zuclopenthixol APAP	Aucun	3 mg	Arrêt à 70 jours (sentiment de serrement)
10	Hommes	23	ES	Olanzapine	Vortioxétine	3 mg	Arrêt à 72 jours (non-observance)

Résultats

Réduction significative totale à 6 mois de :

- ↓ 53,1 % (de 26,3 à 10,6) du score moyen à l'échelle négative du PANSS;
- ↓ 41,5 % (de 81,4 à 43,3) du score moyen au PANSS total;
- ↓ 28,5 % (de 14,4 à 9,9) du score moyen à l'échelle positive du PANSS.

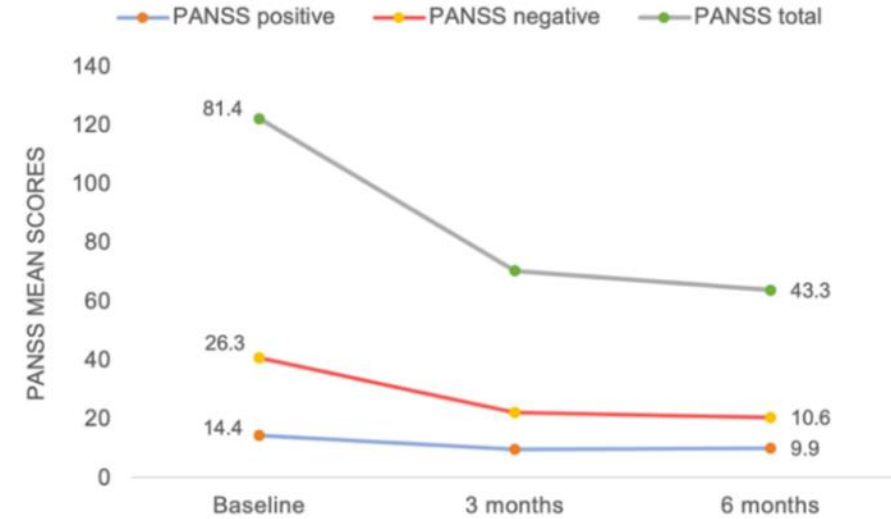


FIGURE 1
PANSS mean score change from baseline to 6 months.

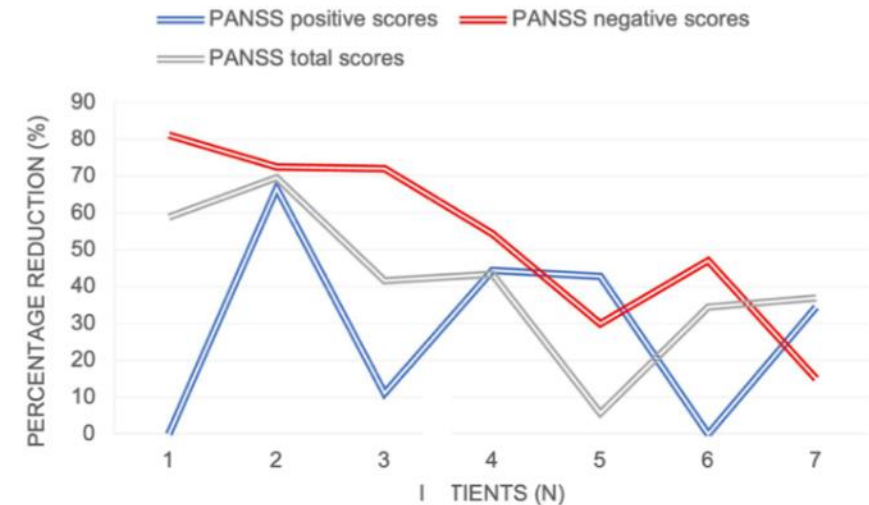


FIGURE 2
Percentage reduction in PANSS scores from baseline to 6 months.

Quelles sont les **implications potentielles** de ces données en pratique clinique?

- Les résultats de cette petite étude prospective suggèrent que :
 - La cariprazine est un traitement **sécuritaire et efficace** pour la **psychose précoce**
 - Particulièrement pour le **soulagement des symptômes négatifs** qui demeure un domaine ayant un **besoin thérapeutique non comblé**
- Plus de recherches sont nécessaires, préférablement des études contrôlées à répartition aléatoire et de taille appropriée

Traitements d'appoint pour les symptômes négatifs :

Résumé¹

Classe/agent	Points à considérer
Antidépresseurs	La plupart des études, mais pas toutes, montrent un effet modeste du traitement antidépresseur d'appoint pour les symptômes négatifs
Anticonvulsivants	Résultats contradictoires entre les études portant sur la lamotrigine et le topiramate
Psychostimulants	Les agonistes de la dopamine peuvent atténuer les symptômes négatifs sans exacerber la psychose (données limitées)
Antagonistes du récepteur sérotoninergique 5-HT ₃	Le tropisétron, l'ondansétron et le granisétron ont montré des bienfaits en tant que traitements d'appoint dans le cadre d'études de petite envergure.

1. D'après Tsapakis EM, et al, *Pharmacol Ther.* 2015 Sep;153:135–47.

2. Singh SP, et al. *Br J Psychiatry.* 2010 Sep;197(3):174–9.

Traitements d'appoint pour les symptômes négatifs : Résumé¹

Classe/agent	Points à considérer
Antidépresseurs	La plupart des études, mais pas toutes, montrent un effet modeste du traitement antidépresseur d'appoint pour les symptômes négatifs
Anticonvulsivants	Résultats contradictoires entre les études portant sur la lamotrigine et le topiramate
Psychostimulants	Les agonistes de la dopamine peuvent atténuer les symptômes négatifs sans exacerber la psychose (données limitées)
Antagonistes du récepteur sérotoninergique 5-HT ₃	Le tropisétron, l'ondansétron et le granisétron ont montré des bienfaits en tant que traitements d'appoint dans le cadre d'études de petite envergure.



Point clé

Il existe une grande variabilité entre les études portant sur le traitement antidépresseur d'appoint, avec un bienfait modeste dans l'ensemble démontré par méta-analyse²

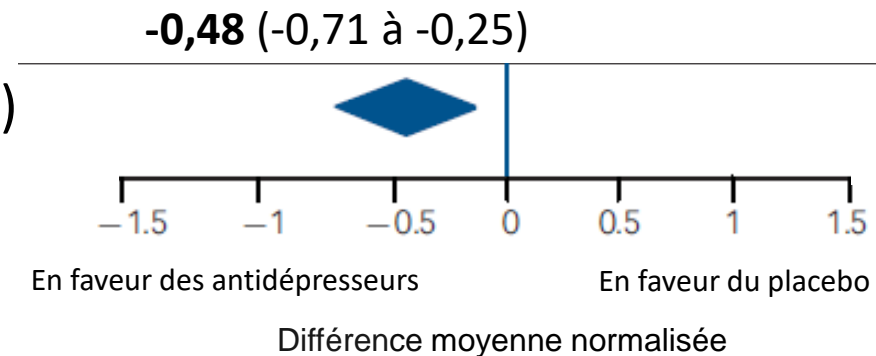
1. D'après Tsapakis EM, et al, *Pharmacol Ther.* 2015 Sep;153:135–47.

2. Singh SP, et al. *Br J Psychiatry.* 2010 Sep;197(3):174–9.

Méta-analyse sur les antidépresseurs d'appoint dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie¹

- 23 études tirées de 22 publications (N total = 819)
- Les antidépresseurs comprenaient :
 - ISRS (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
 - Mirtazapine
 - Réboxétine*
 - Miansérine*
 - Trazodone
 - Ritansérine*

Différence moyenne normalisée globale entre les scores relatifs aux symptômes négatifs à la fin et au début de l'étude



Les antidépresseurs n'ont pas d'impact direct sur les récepteurs de la dopamine² : Le mécanisme responsable des avantages modestes sur les symptômes négatifs n'est pas entièrement compris.

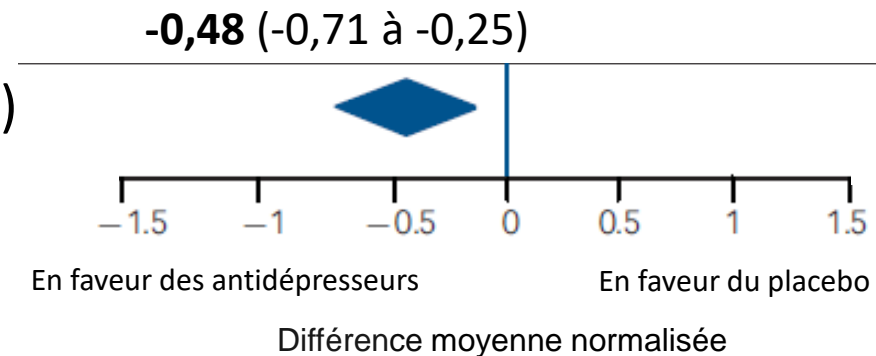
* Non offertes au Canada. ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine.

1. Singh SP, et al. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174–9. 2. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 5^e ed. 2021.

Méta-analyse sur les antidépresseurs d'appoint dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie¹

- 23 études tirées de 22 publications (N total = 819)
- Les antidépresseurs comprenaient :
 - ISRS (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
 - Mirtazapine
 - Réboxétine*
 - Miansérine*
 - Trazodone
 - Ritansérine*

Différence moyenne normalisée globale entre les scores relatifs aux symptômes négatifs à la fin et au début de l'étude



Les antidépresseurs n'ont pas d'impact direct sur les récepteurs de la dopamine² : Le mécanisme responsable des avantages modestes sur les symptômes négatifs n'est pas entièrement compris.

Analyse de sous-groupes : réponses significatives pour la fluoxétine, la ritansérine et la trazodone

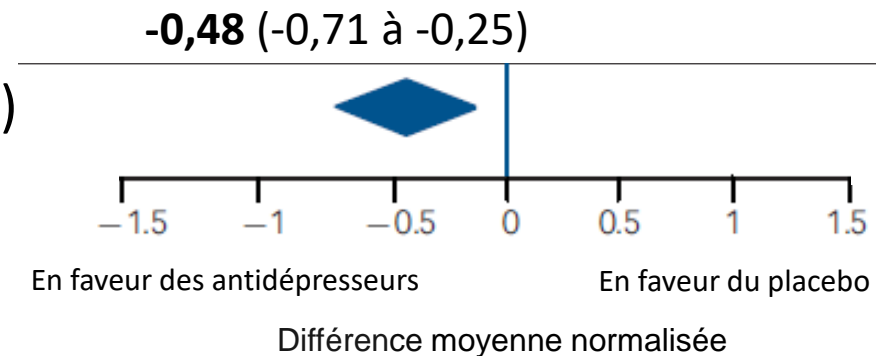
* Non offertes au Canada. ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine.

1. Singh SP, et al. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174–9. 2. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 5^e ed. 2021.

Méta-analyse sur les antidépresseurs d'appoint dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie¹

- 23 études tirées de 22 publications (N total = 819)
- Les antidépresseurs comprenaient :
 - ISRS (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)
 - Mirtazapine
 - Réboxétine*
 - Miansérine*
 - Trazodone
 - Ritansérine*

Différence moyenne normalisée globale entre les scores relatifs aux symptômes négatifs à la fin et au début de l'étude



Les antidépresseurs n'ont pas d'impact direct sur les récepteurs de la dopamine² : Le mécanisme responsable des avantages modestes sur les symptômes négatifs n'est pas entièrement compris.

Analyse de sous-groupes : réponses significatives pour la fluoxétine, la ritansérine et la trazodone



Point clé

Il existe une grande variabilité entre les études portant sur le traitement antidépresseur d'appoint, avec un bienfait modeste dans l'ensemble démontré par méta-analyse

* Non offertes au Canada. ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine.

1. Singh SP, et al. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):174–9. 2. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, 5^e ed. 2021.

Méta-analyse de l'effet des antagonistes sérotoninergiques (5-HT2A) sur les SN de la schizophrénie

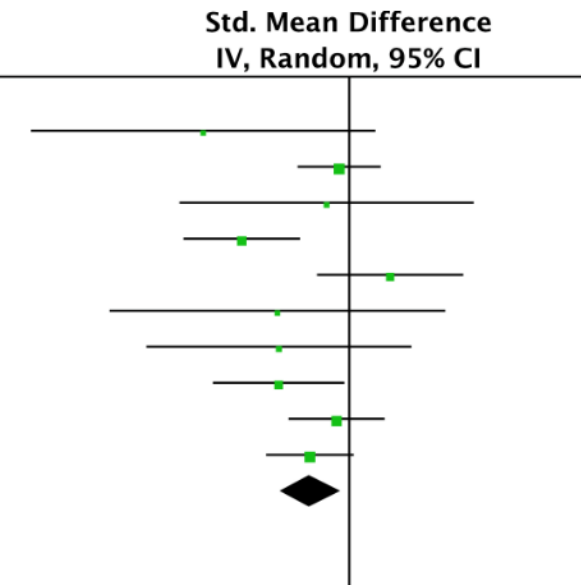
- **10 études**

- N = 1 714 (867 sous Tx actif)
- 2 études en monothérapie/
8 études en Tx d'appoint

- **Agents inclus :**

- Pimavansérine (3 études)
- Ritansérine (2 études)
- Cyproheptadine (2 études)
- Rolupéridone (1 étude)
- Trazodone (1 étude)
- Eplivansérine (1 étude)

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference	
		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
2.1.1 Negative symptoms			
Akhondzadeh et al. 2008	2.7%	-0.69	[-1.50, 0.12]
Bugarski et al. 2022	17.9%	-0.05	[-0.24, 0.15]
Chaudry et al. 2002	3.6%	-0.11	[-0.80, 0.59]
Davidson et al. 2017	13.4%	-0.51	[-0.78, -0.23]
DenBoer et al. 2000	10.4%	0.19	[-0.15, 0.54]
Hayashi et al. 1997	2.8%	-0.34	[-1.13, 0.45]
Lee et al. 1995	4.3%	-0.33	[-0.96, 0.29]
Meltzer et al. 2004	11.7%	-0.33	[-0.64, -0.02]
Meltzer et al. 2012	16.0%	-0.06	[-0.29, 0.17]
NCT02970292	17.2%	-0.19	[-0.39, 0.02]
Subtotal (95% CI)	100.0%	-0.18	[-0.32, -0.04]
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 15.54, df = 9 (P = 0.08); I ² = 42%			
Test for overall effect: Z = 2.55 (P = 0.01)			



Méta-analyse de l'effet des antagonistes sérotoninergiques (5-HT2A) sur les SN de la schizophrénie

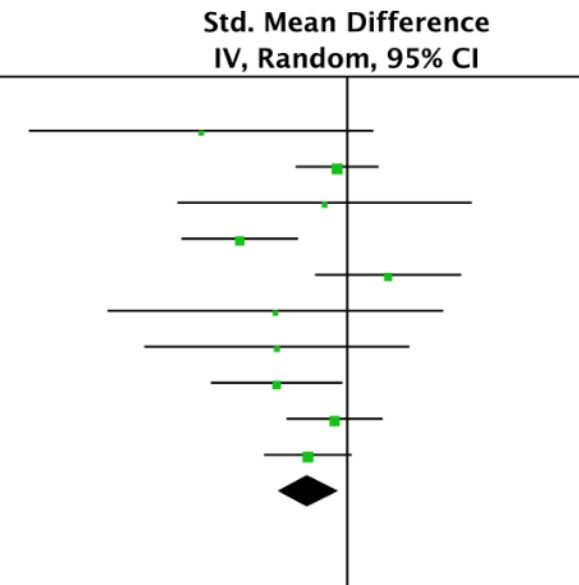
- **10 études**

- N = 1 714 (867 sous Tx actif)
- 2 études en monothérapie/
8 études en Tx d'appoint

- **Agents inclus :**

- Pimavansérine (3 études)
- Ritansérine (2 études)
- Cyproheptadine (2 études)
- Rolupéridone (1 étude)
- Trazodone (1 étude)
- Eplivansérine (1 étude)

Study or Subgroup	Weight	Std. Mean Difference	
		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
2.1.1 Negative symptoms			
Akhondzadeh et al. 2008	2.7%	-0.69	[-1.50, 0.12]
Bugarski et al. 2022	17.9%	-0.05	[-0.24, 0.15]
Chaudry et al. 2002	3.6%	-0.11	[-0.80, 0.59]
Davidson et al. 2017	13.4%	-0.51	[-0.78, -0.23]
DenBoer et al. 2000	10.4%	0.19	[-0.15, 0.54]
Hayashi et al. 1997	2.8%	-0.34	[-1.13, 0.45]
Lee et al. 1995	4.3%	-0.33	[-0.96, 0.29]
Meltzer et al. 2004	11.7%	-0.33	[-0.64, -0.02]
Meltzer et al. 2012	16.0%	-0.06	[-0.29, 0.17]
NCT02970292	17.2%	-0.19	[-0.39, 0.02]
Subtotal (95% CI)	100.0%	-0.18	[-0.32, -0.04]
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 15.54, df = 9 (P = 0.08); I ² = 42%			
Test for overall effect: Z = 2.55 (P = 0.01)			



Point clé

Une **diminution significativement accrue des SN** et de la symptomatologie globale a été trouvée dans le groupe sous antagoniste des récepteurs 5-HT2A comparativement au placebo, mais aucune différence pour les symptômes positifs

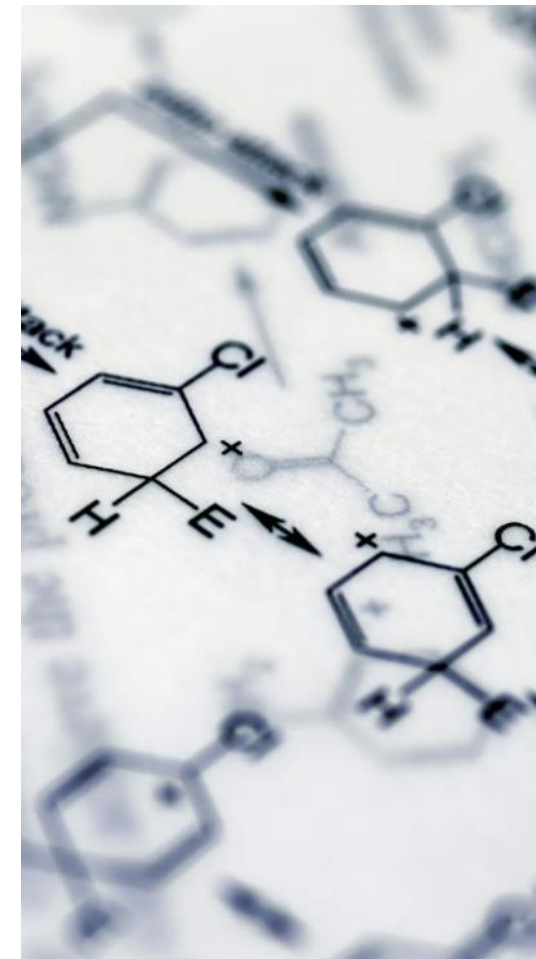
Psychopharmacologie de l'avenir?

Pimavansérine :

- Combinaison d'activité agoniste et antagoniste inverse des récepteurs sérotoninergiques 2A (5-HT_{2A}) et, dans une moindre mesure, des récepteurs 5-HT_{2C};
- Étude de phase 2 de 26 semaines menée chez les patients ayant des SN prédominants de schizophrénie montrant une réduction des SN, malgré que l'ampleur de l'effet fut faible (DMN = -0,21)¹;

Rolupéridone :

- Nouveau dérivé d'amides cycliques ayant des propriétés antagonistes envers les récepteurs 5-HT_{2A}, sigma-2 et α 1A-adrénergiques (et dans une moindre mesure, récepteurs α 1B-adrénergiques);
- Une ECR initiale a démontré une efficacité statistiquement significative (DMN = -0,57) à réduire les SN, avec une bonne tolérabilité chez les patients sélectionnés avec des SN prédominants; mais une étude plus récente a montré des résultats quelque peu ambigus^{2,3}.



1. Bugarski-Kirola D et al. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 46–58.
2. Davidson M et al. Efficacy and safety of MIN-101: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a new drug in development for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 1195–202.
3. Davidson M et al. Efficacy and safety of roluperidone for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2022; 48: 609–19.

Psychopharmacologie de l'avenir?

Iclépertine (BI 425809) :

- Nouvel **inhibiteur** puissant et sélectif du **transporteur 1 de la glycine (GlyT1)**, en développement pour le traitement des **atteintes cognitives associées à la schizophrénie**

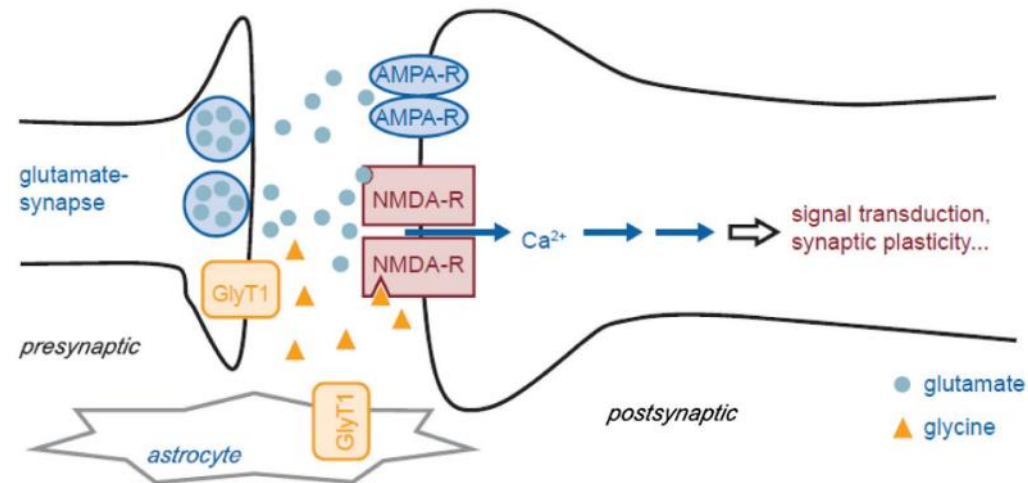


Fig. 2 Iclépertine mode of action. *AMPA-R* α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, Ca^{2+} calcium, *GlyT1* glycine transporter 1, *NMDA-R* *N*-methyl-D-aspartate receptor. Fig-

ure reused with permission from Moschetti V et al. (2016) *Br J Clin Pharmacol* 82(5):1315–24. 10.1111/bcp.13060

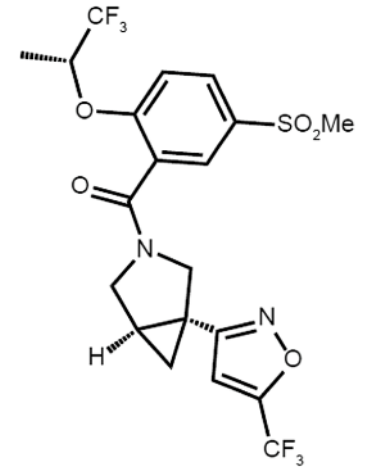
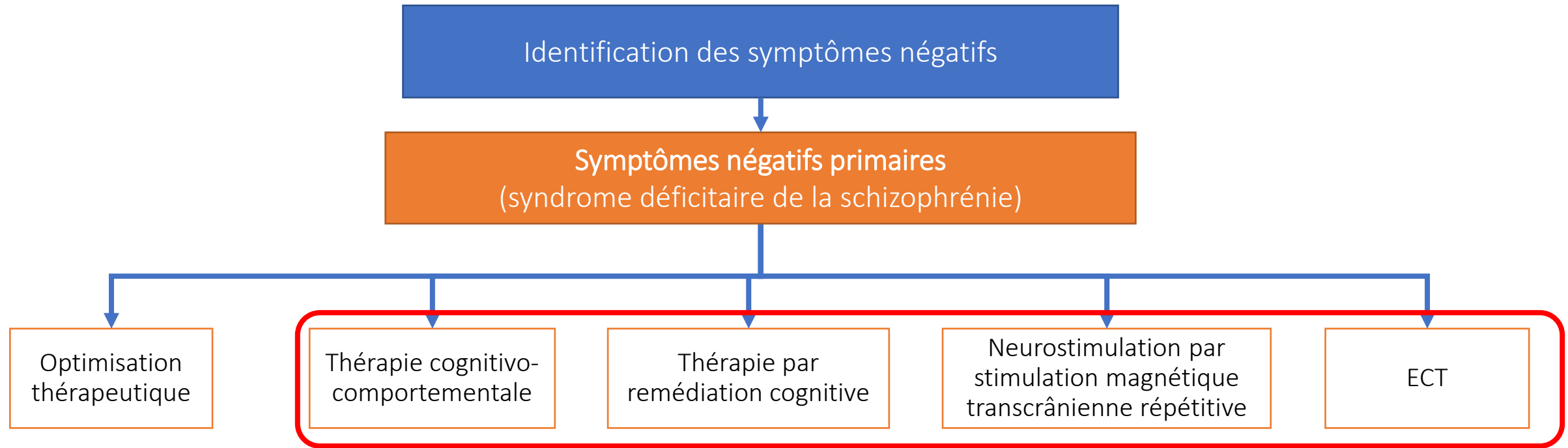


Fig. 3 Chemical structure of iclépertine. Figure reused with permission from Rosenbrock H et al. (2022) *J Pharmacol Exp Ther* 382(2):223–32. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.001071>. Wiley (Publisher)

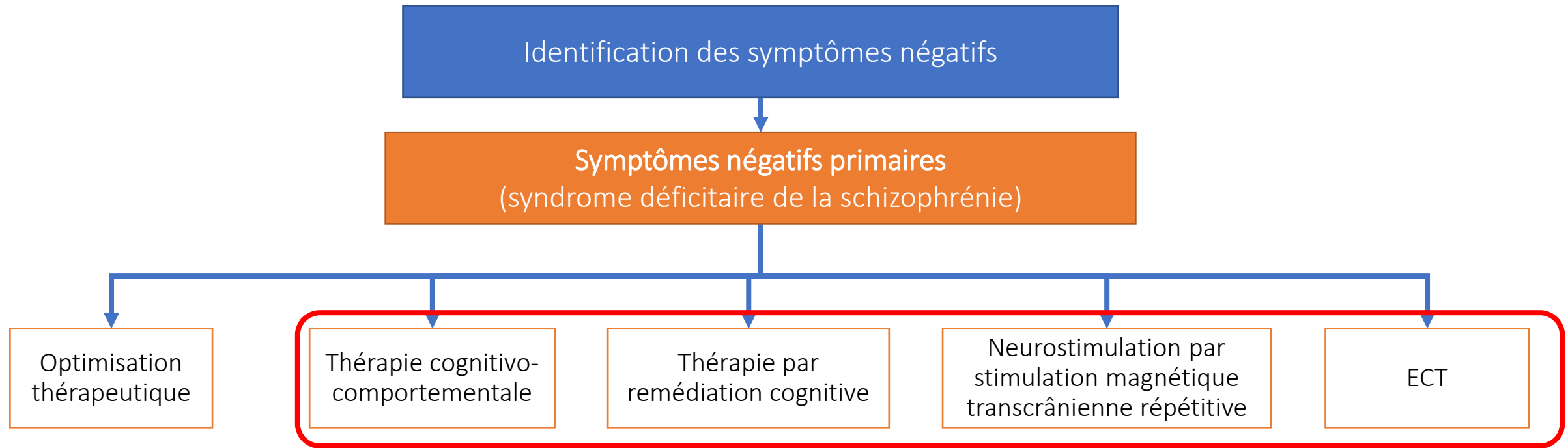
Prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie : Options pour les symptômes négatifs primaires

Approches non pharmacologiques



Prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie : Options pour les symptômes négatifs primaires

Approches non pharmacologiques



Point clé

Il existe des données probantes sur l'efficacité de plusieurs approches non pharmacologiques pour l'atténuation des symptômes négatifs primaires de la schizophrénie

Approches non pharmacologiques

Thérapie par remédiation cognitive¹

- La plupart des études individuelles n'ont pas montré de bienfaits statistiquement significatifs;
- La méta-analyse fait état d'un bienfait global faible à modéré.

Approches non pharmacologiques

Thérapie par remédiation cognitive¹

- La plupart des études individuelles n'ont pas montré de bienfaits statistiquement significatifs;
- La méta-analyse fait état d'un bienfait global faible à modéré.

Thérapie cognitivocomportementale²

L'étude comparative à répartition aléatoire (N = 198) a montré une atténuation des symptômes négatifs avec la thérapie semblable à celle observée avec la thérapie par remédiation cognitive.

Approches non pharmacologiques

Thérapie par remédiation cognitive¹

- La plupart des études individuelles n'ont pas montré de bienfaits statistiquement significatifs;
- La méta-analyse fait état d'un bienfait global faible à modéré.

Thérapie cognitivocomportementale²

L'étude comparative à répartition aléatoire (N = 198) a montré une atténuation des symptômes négatifs avec la thérapie semblable à celle observée avec la thérapie par remédiation cognitive.

Neurostimulation par stimulation magnétique transcrânienne répétitive³

Atténuation significative, mais modérée, des symptômes négatifs avec la stimulation magnétique transcrânienne répétitive par rapport au placebo dans la méta-analyse.

Approches non pharmacologiques

Thérapie par remédiation cognitive¹

- La plupart des études individuelles n'ont pas montré de bienfaits statistiquement significatifs;
- La méta-analyse fait état d'un bienfait global faible à modéré.

Thérapie cognitivocomportementale²

L'étude comparative à répartition aléatoire (N = 198) a montré une atténuation des symptômes négatifs avec la thérapie semblable à celle observée avec la thérapie par remédiation cognitive.

Neurostimulation par stimulation magnétique transcrânienne répétitive³

Atténuation significative, mais modérée, des symptômes négatifs avec la stimulation magnétique transcrânienne répétitive par rapport au placebo dans la méta-analyse.

Électroconvulsivothérapie

Sur 35 études examinées dans le cadre d'une revue de la documentation, 18 ont mis en évidence des bienfaits, mais l'interprétation est limitée par le faible nombre d'études et les limites méthodologiques.

Prise en charge des symptômes négatifs secondaires de la schizophrénie : adapter le traitement à la source

Symptômes négatifs secondaires

Secondaires à la dépression

Présence de symptômes négatifs accompagnés de symptômes dépressifs concomitants, comme la tristesse, la culpabilité et le désespoir

- Passer à un agent ayant des propriétés antidépressives (p. ex. quétiapine, cariprazine, aripiprazole, clozapine ou olanzapine); ou
- Associer un traitement antidépresseur d'appoint; ou
- Intégrer une thérapie cognitivocomportementale.

Secondaires aux symptômes positifs

Présence de symptômes négatifs accompagnés d'une exacerbation concomitante des symptômes psychotiques (p. ex. retrait social induit par des délires de persécution, de divulgation de la pensée, d'insertion de pensée)

- Optimiser les plages de doses de la pharmacothérapie (augmentation de la dose du médicament); ou
- Passer à un autre agent;
- Passer à la clozapine pour les symptômes positifs résistants au traitement.

Secondaires aux effets des médicaments

Présence de symptômes négatifs accompagnés de symptômes extrapyramidaux concomitants (p. ex. tremblements, rigidité) ou de sédation

- Optimiser les plages de doses de la pharmacothérapie (réduction de la dose du médicament); ou
- Passer à un agent présentant un risque moindre d'entraîner le symptôme.

Prise en charge des symptômes négatifs secondaires de la schizophrénie : adapter le traitement à la source

Symptômes négatifs secondaires

Secondaires à la dépression

Présence de symptômes négatifs accompagnés de symptômes dépressifs concomitants, comme la tristesse, la culpabilité et le désespoir

- Passer à un agent ayant des propriétés antidépressives (p. ex. quétiapine, cariprazine, aripiprazole, clozapine ou olanzapine); ou
- Associer un traitement antidépresseur d'appoint; ou
- Intégrer une thérapie cognitivocomportementale.

Secondaires aux symptômes positifs

Présence de symptômes négatifs accompagnés d'une exacerbation concomitante des symptômes psychotiques (p. ex. retrait social induit par des délires de persécution, de divulgation de la pensée, d'insertion de pensée)

- Optimiser les plages de doses de la pharmacothérapie (augmentation de la dose du médicament); ou
- Passer à un autre agent;
- Passer à la clozapine pour les symptômes positifs résistants au traitement.

Secondaires aux effets des médicaments

Présence de symptômes négatifs accompagnés de symptômes extrapyramidaux concomitants (p. ex. tremblements, rigidité) ou de sédation

- Optimiser les plages de doses de la pharmacothérapie (réduction de la dose du médicament); ou
- Passer à un agent présentant un risque moindre d'entraîner le symptôme.



Point clé

Le traitement approprié pour les symptômes négatifs secondaires dépend de la cause fondamentale de ces symptômes et varie donc considérablement en fonction de celle-ci

Conclusions

- Les symptômes négatifs sont un élément central de la schizophrénie
- Ils sont présents à divers degrés dès la phase prodromique
- Ils sont persistants et stables au fil du temps
- Ils sont associés à de mauvais résultats fonctionnels en schizophrénie
- Leur pathophysiologie n'a pas encore été entièrement élucidée
- Le traitement des symptômes négatifs implique :
 - Dépistage
 - Reconnaissance des causes secondaires

Des études **combinant des traitements pharmacologiques, de neuromodulation, et psychosociaux** devraient être initiées **dès que possible** dans le cours de la maladie afin d'évaluer **le potentiel pour l'impact sur le fonctionnement** en schizophrénie



Consortium canadien
**d'intervention précoce
pour la psychose**

Questions?

Évaluation

Veillez cliquer sur le lien fourni dans la boîte de discussion. Vos commentaires sont si précieux !