

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique.



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEN
FACULTÉ DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES EN MEDECINE

SERVICE DE : PSYCHIATRIE.

Schizophrénie et trouble dépressif :
Comorbidité.



Président :

Pr. BOUCIF Hassane.

Examineur :

**Dr. RAHOUI Esma ep,
SARI.**

Encadreur :

Dr. SAIDI Souaad.

Présenté par:

AMAR BENSABER

Moundir.

BASSAID Meriem.

2016/2017.

REMERCIEMENTS :

Ce mémoire- et Dieu merci- est le résultat d'un travail de recherche de plusieurs éléments qui ont persévéré avec générosité. En préambule, je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidé pour sa rédaction.

Merci au chef de service Pr. BOUCIF.

Merci à Dr. Esma RAHOUI ep.SARI, pour son aide précieuse, sa gentillesse et surtout sa souplesse, le temps qu'elle nous a consacré et son implication dans nos recherches.

Merci à Dr. Souaad SAIDI qui a su nous guider vers les bonnes références, grâce à elle, on a pu s'orienter.

Merci à Dr. KAHOUADJI pour ses références qui nous ont été utiles

Enfin, moi Dr.Meriem BASSAID, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Mes parents, mes sœurs, mon frère et mon fiancé : Sans vous je n'aurais rien pu faire, vous qui m'avez toujours ensemencée de vos nobles prières et supporté mes angoisses et mon stress.

Merci Maïssa, Ghizlaine, vous avez été mes anges sauveuses. Vous m'avez toujours prouvé qu'il y a autant de plaisir à donner, qu'à recevoir. Merci Esma et Hakima pour la bonne intention.

Merci à Dr. Faiza BENYETTOU pour ses encouragements et son soutien.

Et merci Dr.Moundir, mon cher binôme, pour ses efforts, son aide et son humour. Il a toujours su faciliter le travail et le rendre aussi amusant que performant.

Et moi, Moundir AMAR BENSABER, je remercie mes parents, ma sœur, mon frère et ma fiancée pour leur soutien et leur aide, sans oublier ma chère binôme Dr.Meriem pour son aide .

Nous deux, Meriem et Moundir resterons reconnaissants pour toujours et à jamais au brave Dr.Abdelkarim BENMOKRANE, pour sa précieuse aide et sa générosité débordante. Un grand merci pour les retouches et la mise au point.

SOMMAIRE :

Partie théorique :	page 01
- Introduction	page 02 à page 06
- Chapitre 01 : schizophrénie	page 07 à page 12
.symptômes	page 08
.entrée dans la maladie	page 09
.diagnostic et évolution	page 10
.schizophrénie selon dsm5	page 12
- Chapitre 02 : troubles dépressifs	page 15 à page 18
.classification CIM 10	page 16
.dépression et risque suicidaire	page 18
.L'origine des dépressions	page 18
- Chapitre 03 : comorbidité ; schizophrénie et troubles dépressifs	page 19
.dépression et schizophrénie ; aspect biologique	P20 à P29
.comorbidité : sémiologie et diagnostic	P30 à P33
Partie pratique :	
résultats pratiques selon la littérature :	page 34
- étude descriptive	P35 à P36
- sémiologie	P37
- diagnostic	P38
- valeurs pronostic	P38
- mécanismes étiopathogéniques	P39

- Chapitre 04 :	
.prise en charge de la comorbidité	P43
.utilisation des antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez le patient schizophrène	P43-44
.interactions médicamenteuses entre les antidépresseurs les antipsychotiques	P45
.pratique et recommandations	P46
- Conclusion	P48
- Références bibliographiques	P49-50

PARTIE

THÉORIQUE :

INTRODUCTION :

La psychiatrie est une spécialité médicale traitant de la maladie mentale. L'étymologie du mot provient du mot grec *psyche* (ψυχή), signifiant « âme ou esprit », et *iatros* qui signifie médecin (littéralement *médecine de l'âme*). Le terme « psychiatrie » a été introduit pour la première fois en Allemagne par Johann Christian Reil en 1808, qui, d'emblée, a situé cette spécialité sous le signe de traitements qui comprenaient le traitement psychologique et chimique. Cette spécialité médicale s'est séparée de la neurologie au XIX^e siècle avec l'école de Charcot à la Pitié-Salpêtrière du fait de l'intérêt non commun du patient.

La psychiatrie est la seule discipline médicale ayant créé un hôpital spécialement dédié à sa matière nommé « hôpital psychiatrique » isolé souvent des laboratoires ainsi que des facultés. La psychiatrie se distingue de la psychanalyse et de la psychologie. Après la Seconde Guerre mondiale, la psychiatrie reste cependant très impopulaire, d'une part, du fait de son isolement géographique partiel dans les "hôpitaux psychiatriques" et idéologique de la neurologie, de la psychologie ainsi que de la psychanalyse et, d'autre part, du fait du manque de prévention par les psychiatres préférant laisser cette action à la neurologie le plus souvent qui prend en charge ce rôle pour elle.

Pratiquée ordinairement par un psychiatre ou neuropsychiatre ainsi que par les chirurgiens neurologues et les médecins généralistes, la discipline est composée par des sous-matières telle que la pédopsychiatrie, qui concerne les enfants, la psychogériatrie destinée aux personnes âgées ou la neuropsychiatrie, la « psychiatrie des ethnies » et la politico-psychiatrie entre autres.

Origines :

Le champ de la psychiatrie s'étend du diagnostic, au traitement, en passant par la prévention des troubles mentaux, incluant les divers troubles cognitifs, comportementaux et affectifs. L'histoire de la psychiatrie est relativement récente. En 1656, Louis XIV décréta la création des Hôpitaux généraux, dans le but d'y enfermer toute personne en dehors des cadres de la société de l'époque: des « débauchés », des pères dépensiers, des fils prodiges, des blasphémateurs, etc. Cette époque marqua le début de l'enfermement à grande échelle des anormaux et des marginaux. Les hôpitaux généraux ne pratiquaient pas de thérapie au sens moderne. Les conditions qui y régnaient faisaient leur réputation. Les détenus y étaient enchaînés, mal traités, et vivaient dans des conditions insalubres. C'est dans ce creuset que se forme ce qui va devenir l'aliénisme du XIX^e siècle.

Le mot « psychiatrie » est inventé en 1808 par Johann Christian Reil (1759-1813), qui fut le premier à affirmer que les méthodes de traitement psychique relevaient des méthodes médicales et chirurgicales les mieux étudiées. Il est enregistré en 1842, mais reste cependant peu usité jusqu'au XXe siècle.

De l'aliénisme à la psychiatrie :

En France, c'est après la Révolution française que la psychiatrie s'est érigée en discipline médicale, et a modifié le statut social des aliénés (au sens de personnes atteintes de pathologie mentale). Dans l'esprit de rupture de la Révolution, un changement de conception s'amorce qui sera concrétisé sous Napoléon Ier avec l'article 64 du Code pénal (France) sur l'irresponsabilité psychiatrique⁵, puis en 1838, sous Louis-Philippe. Ce n'est plus le Prince, à travers les Lettres de cachet, qui décide de l'internement, mais le préfet (qui garantit l'ordre public), ainsi que le médecin (dans l'intérêt du malade). La folie ne pouvant être un crime, un statut médical distinct est créé, ainsi que des établissements correspondants, lesquels sont bien souvent des établissements privés gérés par des congrégations religieuses. Cette nouvelle conception de la folie et de la législation qui en découle, est issue des thèses des « aliénistes », tels Philippe Pinel, ou son élève Jean-Étienne Esquirol. La Loi du 30 juin 1838 sur les aliénés consacre ainsi ces thèses. C'est une loi de police et d'assistance, qui a comme propos de protéger la société des aliénés, mais également de veiller à ce que les maux des aliénés soient adoucis, et leur guérison si possible obtenue⁶. L'évolution de la discipline s'est particulièrement faite en Europe avec l'auteur sarde Joseph Daquin considéré comme le créateur de la médecine aliéniste, ainsi qu'avec l'École française, animée par des figures comme Philippe Pinel, Jean-Étienne Esquirol, ou, durant le XX e siècle, Jean-Martin Charcot, Gaëtan Gatian de Clérambault, Henri Ey ou encore Charles Lasègue, ainsi qu'avec l'École allemande : Wilhelm Griesinger ou Emil Kraepelin. De ces auteurs, on retiendra surtout les premiers grands systèmes de classification des maladies mentales, mais aussi leur prise en compte du traitement psychique des troubles, également appelé « traitement moral ». Aux États-Unis, les pionniers dans le traitement des patients sont Eli Todd et Dorothea Dix. En particulier, Todd fonde en 1823 un hôpital d'aliénés dans le Connecticut, avec une forte participation financière de la part du gouvernement américain.

Les résultats thérapeutiques ont été relativement isolés. Jusqu'au XX e siècle la pharmacopée était inexistante, et les cures morales nécessitaient un investissement important souvent réservé aux privilégiés. En paraphrasant Michel Foucault, on peut dire que le rôle des aliénistes, puis des psychiatres, des asiles, qui sont devenus lors du Front populaire des hôpitaux psychiatriques, était de surveiller, garder, isoler,

classifier et ramener à la raison les malades. Leurs conditions de vie étaient souvent déplorables. Les grands ensembles hospitaliers (les « asiles d'aliénés » selon le concept du XIX^e siècle), éloignés des villes, vivant en autarcie, étaient la règle. Ce n'est que dans la deuxième partie du XX^e siècle que certains hôpitaux sont construits en ville dans le but affirmé de désenclaver « la folie ». En Italie, les hôpitaux psychiatriques ont été fermés en application de la loi 180 de 1978, dite « loi Franco Basaglia », alors qu'en France la psychiatrie hospitalière joue toujours actuellement un rôle central. On retiendra notamment qu'en France, durant la Seconde Guerre mondiale, 40 000 patients des hôpitaux psychiatriques sont morts de famine, du fait des restrictions alimentaires frappant ces établissements.

L'avènement de la pharmacopée :

L'apparition de nouveaux traitements psychotropes, et en l'espèce des neuroleptiques, date des années 1950. Leur diffusion se systématisait avec le développement de la sectorisation psychiatrique, des années 1960 aux années 1980. L'introduction des premiers neuroleptiques, le largactil (1952), puis l'halopéridol (1957), fut une véritable révolution dans les services de psychiatrie et dans la prise en charge des malades atteints de troubles psychotiques. Ces nouveaux médicaments ont permis de calmer les malades agités, délirants, ou hallucinés, de généraliser des traitements psychiques à bas coût grâce au progrès des industries pharmaceutiques dans ce domaine, et par là même de rendre possibles des retours au domicile, ou des placements des patients dans des structures intermédiaires en dehors des hôpitaux psychiatriques. L'usage massif de ces traitements fut considéré par l'antipsychiatrie comme une mise sous « camisole chimique » des populations concernées.

Évolutions et situation actuelle :

La situation de la psychiatrie varie d'un pays à l'autre. Dans certains pays des progrès sont encore réalisés, dans d'autres on observe des stagnations ou même des régressions, en fonction du désengagement des États, des restrictions budgétaires, du manque de lits et de places, de spécialistes, de psychiatres, de psychologues cliniciens, ou d'infirmiers.

En France la situation est contrastée. La psychiatrie y est dissociée de la neurologie depuis 1968. Outre les maladies mentales en tant que telles, le spectre des affections concernant la population prise en charge en psychiatrie, a considérablement évolué depuis les années 70. Les praticiens doivent prendre en charge aussi bien les contre-coups psychiques d'une détresse sociale et économique croissante, des interventions lors de catastrophes, des deuils, des migrations, ou encore la prévention, le dépistage précoce, ou le traitement de manifestations diverses qui vont du malaise existentiel, à l'échec scolaire, à l'excitation psycho-motrice, à l'apathie, aux dépressions, ou aux stress issus des pressions du cadre professionnel.

La demande de soins augmente, en parallèle d'une baisse de la démographie médicale dans les établissements psychiatriques du secteur public. Cela quoiqu'en France le nombre de psychiatres soit un des plus importants des pays développés. Les grandes villes de France, de Suisse et de Belgique sont actuellement parmi les villes les plus psychiatriquées d'Europe. La France par exemple compte, en 2010, 13 000 psychiatres, soit 1 pour 5 000 habitants, soit bien plus que pour nombre de ses voisins européens. Néanmoins une part importante de ces praticiens vont prendre leur retraite d'ici 2020, et, au surplus, l'installation dans le secteur privé est plus investie par les psychiatres français que les carrières hospitalières, la psychiatrie publique française connaissant ainsi paradoxalement une situation de pénurie.

La vision de la maladie mentale évolue d'un pays à l'autre. Certaines maladies ne sont pas décrites de la même façon en fonction du médecin ou du praticien, qu'il soit neurologue, psychiatre, psychologue ou psychanalyste. Ainsi un même malade n'est pas traité de la même façon en Chine, aux États-Unis ou en Arabie Saoudite, et pour les mêmes raisons. Les durées d'hospitalisation tiennent aujourd'hui compte de l'évolution de l'état du patient, déterminée dans les nouvelles nomenclatures psychiatriques.

Si la psychiatrie moderne a cependant gardé un modèle paternaliste de référence provenant du début du XIXe siècle, elle tend, depuis la fin du XXe siècle, à s'absorber dans le champ plus vaste de la Santé mentale, en prenant en charge aussi bien les pathologies mentales que le malaise personnel¹¹. De nombreux patients sont pris en charge, en dehors même des critères de la pathologie psychiatrique déclarée. Les demandes de soins, provenant tant de la société que des intéressés eux-mêmes, sont croissantes. En effet 12 millions de français seraient, d'après certaines études, eux-mêmes concernés par les troubles mentaux. Pour beaucoup de ces patients, les structures de soins adaptées sont insuffisantes, voire inexistantes.

Au Royaume-Uni l'organisation de la prise en charge des troubles mentaux est différente de celle en place dans le système français qui est resté « hospitalo-centré », avec un développement important des soins à domicile. En Italie également, où les prises en charge ambulatoires ont été privilégiées, les hôpitaux psychiatriques ayant été fermés en application de la loi 180 prise sous l'impulsion de Franco Basaglia.

Christian Müller écrivait en 1982 : « quels que soient le temps et les modes, ce sont toujours les malades psychiques graves qui font les frais des idéologies, des mesures d'économies et autres décisions qui finissent par constituer des discriminations. »

La santé mentale :

On définit la santé mentale comme un état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté.

La maladie mentale n'est pas un échec personnel. Elle n'est pas non plus une chose qui n'arrive qu'aux autres. Il n'y a pas si longtemps encore, nous ne pouvions pas parler ouvertement du cancer. C'était un secret de famille. Aujourd'hui, beaucoup d'entre nous ne veulent toujours pas parler du SIDA. Mais les barrières tombent une à une. Le slogan de la Journée mondiale de la Santé était « Non à l'exclusion – Oui aux soins ». Rien ne justifie en effet que l'on mette au ban de la société ceux qui souffrent d'un trouble mental. Tout le monde y a sa place. Pourtant, nombre d'entre nous continuent à se détourner d'eux ou à feindre de les ignorer. Il semble que nous n'osons même pas chercher à comprendre, pour leur venir en aide. La science, guidée par la sensibilité humaine, s'emploie à abattre les barrières réelles ou imaginaires qui font obstacle aux soins et aux traitements. La nouvelle conception qui se fait jour est porteuse d'espoir pour les malades mentaux. On commence en effet à comprendre comment des facteurs génétiques, biologiques, sociaux et environnementaux se conjuguent pour provoquer les maladies mentales et cérébrales, à quel point la santé mentale et la santé physique sont indissociables et leurs effets réciproques complexes et profonds. Et ce n'est là qu'un début, car parler de la santé sans mentionner la santé mentale revient à accorder un instrument en oubliant quelques notes. La position de l'OMS est simple : la santé mentale, trop longtemps négligée, est capitale pour le bien-être des individus, des sociétés et des pays, et doit être considérée sous un jour nouveau!

Chapitre 01 : schizophrénie



La schizophrénie est une affection psychotique, d'expression très variée ; un trouble qui aboutit à la désorganisation de la personnalité et altère sévèrement le rapport à la réalité. Elle touche 1 % de la population mondiale, soit en France environ 600 000 personnes. Les troubles débutent entre 15 et 30 ans et évoluent sur la vie entière. De nombreuses hypothèses existent sur ses causes, mais son origine reste inconnue. Actuellement les chercheurs pensent que l'addition de facteurs génétiques et de stress psychologiques et environnementaux créerait une vulnérabilité, permettant le développement des troubles. Elle peut avoir un impact important sur l'adaptation sociale et entraîner une grande souffrance chez la personne et ses proches.

Symptômes :

Désorganisation ou dissociation :

C'est la perte de l'unité psychique, qui provoque un relâchement des associations entre idées, émotions et attitudes. La pensée devient floue, discontinue (diffluence). Le discours est parfois illogique et difficile à suivre. Le langage perd sa fonction de communication. L'expression émotionnelle est sans rapport avec la situation.

Le contact peut être froid. On peut constater la présence simultanée de sentiments contraires (ambivalence affective).

Cette désorganisation se traduit par une bizarrerie, des sourires immotivés, des conduites qui paraissent étranges voire absurdes. Le comportement ne semble plus toujours dirigé vers un but compréhensible.

Délire paranoïde et symptômes dits positifs ou productifs :

C'est une perception erronée de la réalité : la personne voit, entend, sent ou ressent des choses qui n'existent pas pour ceux qui l'entourent. Il n'est pas possible de la convaincre de son erreur.

Ce délire est flou, mal structuré, non systématisé (les idées délirantes n'ont pas de lien entre elles). Il évolue vers la chronicité, avec des périodes de rémission. Il repose souvent sur des hallucinations acoustico-verbales (entendre des voix) et intrapsychiques avec automatisme mental (impression que la pensée est devinée, commentée ou volée, que des actes ou des pensées sont imposés). Souvent les hallucinations sont repérées indirectement : attitudes d'écoute, suspension de la parole, expression de peur ou de surprise, soliloque (la personne converse avec elle-même à haute voix). D'autres mécanismes délirants (intuition, illusion, interprétation, imagination) peuvent être présents.

Les thèmes délirants sont souvent récurrents pour une personne donnée. Ils peuvent être persécutifs, mystiques, mégalomaniques, d'influence

(conviction d'être sous l'emprise d'une force extérieure), hypocondriaques, de référence (la personne attribue à l'environnement une signification particulière ayant trait à elle-même :

les émissions de télévision, de radio ou Internet s'adressent

à elle par exemple) ou de transformation corporelle. La personne est souvent réticente à exprimer ses convictions délirantes.

Cette activité délirante s'accompagne d'une forte angoisse ou bien est vécue dans l'indifférence.

Symptômes dits négatifs ou déficitaires :

Désinvestissement de la réalité, repli progressif de la personne, diminution des capacités de penser, de parler et d'agir qu'elle avait avant d'être malade, diminution des réactions émotionnelles et des troubles cognitifs (concentration, attention, mémoire et capacités d'abstraction).

Entrée dans la maladie :

Une **bouffée délirante aiguë** (expérience psychotique transitoire de début brutal), un trouble de l'humeur (épisode dépressif, maniaque ou mixte) ou un passage à l'acte (tentative de suicide, fugue, délit...) peuvent être les signes d'entrée dans la maladie. La fin de l'épisode aigu n'est pas suivie d'un retour à l'état antérieur. La présence de symptômes dissociatifs, d'éléments délirants ou déficitaires peuvent être le signe d'une entrée dans la schizophrénie.

Souvent, les troubles apparaissent de façon **plus progressive et insidieuse**. Les symptômes de schizophrénie peuvent être masqués par un trouble des conduites alimentaires (anorexie, boulimie), une toxicomanie, des symptômes dépressifs atypiques ou des troubles obsessionnels et compulsifs. D'autres signes (fléchissement scolaire ou difficultés professionnelles chez un adulte jeune) peuvent être confondus avec une crise d'adolescence.

Tout changement de comportement de fonctionnement de caractère chez un adolescent ou un adulte jeune, surtout s'il est associé à la bizarrerie ou une rupture de contact impose un avis spécialisé.

Le rôle du médecin de famille, des infirmiers, psychologues, et médecins scolaires et des personnels enseignants et éducatifs est très important pour orienter les personnes et leurs entourages.



Diagnostic

Il repose sur l'examen clinique (entretiens avec la personne et son entourage). Les examens complémentaires (imagerie cérébrale, électroencéphalogramme, biologie) ne sont utiles que pour éliminer certaines affections physiques.

La schizophrénie se caractérise par une dissociation psychique associée à des symptômes dits positifs et négatifs. Les symptômes doivent être présents de façon permanente depuis au moins six mois pour faire le diagnostic de schizophrénie.

Il est nécessaire d'informer la personne sur sa maladie, en tenant compte de son état et de sa capacité à comprendre les termes employés, pour favoriser la réussite du projet de soins. Les soins sont difficiles à maintenir dans la durée si la personne n'a pas conscience d'être malade.

En accord avec la personne, la famille ou l'entourage proche sont informés. Les échanges entre soignants et proches sont importants car ces derniers sont en général un soutien essentiel. Il faut aussi évaluer le besoin d'aide des proches et y répondre le cas échéant.

Évolution :

Elle varie d'une personne à l'autre. Sous traitement, on constate une diminution des symptômes positifs. Mais l'interruption du traitement antipsychotique entraîne la recrudescence des symptômes en général dans les semaines ou mois suivant l'arrêt.

La qualité et la précocité de la prise en charge thérapeutique sont des éléments déterminants de l'évolution ultérieure de la maladie.

Formes les plus fréquentes de la maladie :

- **Schizophrénie paranoïde**: La plus fréquente. Activité délirante prédominante, évolution par poussées entre-coupées de rémission ; assez sensible au traitement médicamenteux.
- **Schizophrénie hébéphrénique**: Début insidieux et précoce, évolution continue, dissociation et signes négatifs prédominants, impact sur l'adaptation sociale plus grand.
- **Schizophrénie dysthymique (trouble schizo-affectif)**: Forme périodique, associe symptômes schizophréniques et maniaco-dépressifs, périodes de rémission ; déficit moins important. Intérêt spécifique d'associer des médicaments régulateurs de l'humeur aux antipsychotiques.
- **Schizophrénie catatonique** : peut mettre en danger vital à court terme (survenue possible de périodes d'immobilité et de mutisme total).
- **Schizophrénie simple** : associe bizarrerie du comportement et marginalité, peu ou pas d'éléments délirants.

Schizophrénie et risque suicidaire :

10 à 15% des patients souffrant de schizophrénie se suicident, en particulier durant les premières années de la maladie, et près de la moitié font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie (2). Ce risque important peut être lié à des épisodes de dépression qui doivent être identifiés et traités. Paradoxalement, la capacité de comprendre la maladie augmente ce risque.

La sortie d'une hospitalisation, un épisode dépressif ou une recrudescence hallucinatoire nécessitent une vigilance accrue.

Schizophrénie et consommation de toxiques :

Le cannabis est très consommé par les personnes atteintes de schizophrénie. Son utilisation diminue l'efficacité des traitements et a un impact négatif sur l'évolution de la maladie (aggravation des symptômes négatifs et accroissement du nombre des rechutes, majoration de l'impulsivité). Pour certains chercheurs, la consommation de cannabis peut provoquer la survenue de symptômes schizophréniques chez des personnes présentant une vulnérabilité. Des personnes souffrant de schizophrénie croient que cette consommation peut calmer certains symptômes (angoisse, inhibition). En fait, ce soulagement est transitoire et la consommation aggrave le pronostic de la maladie.

Une consommation excessive d'alcool, utilisé pour lutter contre les conséquences de la maladie, entraîne une aggravation des symptômes. L'alcool peut augmenter les effets indésirables des psychotropes. Il altère l'état de santé et favorise les troubles du comportement.

Les personnes vivant avec une schizophrénie ont souvent une consommation de tabac importante. La nicotine peut atténuer certains effets indésirables des neuroleptiques. Ceci pourrait expliquer leur plus grande dépendance à la nicotine.

Schizophrénie : définition, symptômes, diagnostic selon « DSM-5 »

Voici les critères diagnostiques pour la schizophrénie du DSM-5, la 5e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (1). (Traduction libre de Psychomédia)

- A. Deux (ou plus) des symptômes suivants ont été présents une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins si traités avec succès). Au moins l'un d'entre eux doit être (1), (2) ou (3) :
1. des **idées délirantes** ;
 2. des **hallucinations** ;
 3. un discours désorganisé (par exemple, fréquent déraillement ou incohérence) ;
 4. un comportement excessivement désorganisé ou **catatonique** ;
 5. des **symptômes négatifs** (c'est-à-dire, expression émotionnelle diminuée ou **avolition**).
- B. Pour une partie significative du temps depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels, est nettement en dessous du niveau atteint avant le début (ou en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, il y a un échec à atteindre le niveau attendu dans le fonctionnement interpersonnel, scolaire ou occupationnel).

- C. Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le critère A (c'est-à-dire, les symptômes de la phase active) et peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques (avant-coureurs, précurseurs) ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester par des symptômes négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés dans le critère A présents dans une forme atténuée (par exemple, des croyances bizarres, des perceptions inhabituelles).
- D. Le **trouble schizo-affectif** et le trouble dépressif ou **bipolaire** avec *caractéristiques psychotiques* (idées délirantes, hallucinations ou trouble de la pensée formelle) ont été écartés parce que soit 1) aucun **épisode dépressif majeur** ou **maniaque** n'a eu lieu en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si des épisodes de trouble de l'humeur ont eu lieu pendant les symptômes d'une phase active, ils ont été présents pour une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.
- E. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue d'abus, un médicament) ou à une autre condition médicale.
- F. S'il y a des antécédents de **trouble du spectre de l'autisme** ou d'un trouble de la communication apparu dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présentes pendant au moins 1 mois (ou moins si traitées avec succès).

Différences avec le DSM-IV

1. Deux changements ont été apportés au critère A :
 - l'élimination du critère de la bizarrerie des idées délirantes et de la nature des hallucinations (dans le DSM-IV, un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées de la personne, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles).
 - 2) l'ajout de la condition qu'au moins un symptôme du critère A soit des idées délirantes, des hallucinations ou un discours désorganisé.
2. Les sous-types de schizophrénie du DSM-IV (paranoïde, désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel) ont été éliminés. Ils sont remplacés par une approche dimensionnelle qui décrit la sévérité des symptômes du critère A afin de capturer l'hétérogénéité importante dans les types et la sévérité des symptômes.

Chapitre 02 : les troubles dépressifs :



« La dépression se manifeste par une humeur triste, une perte d'intérêt pour toute activité et une baisse de l'énergie. Les autres symptômes sont une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi, une culpabilité injustifiée, des idées de mort et de suicide, des difficultés à se concentrer, des troubles du sommeil et une perte d'appétit. La dépression peut aussi s'accompagner de symptômes somatiques. » (1).

Ces troubles ont des conséquences sur la vie affective, familiale, professionnelle et sociale. À la différence du « coup de blues », ou de la « déprime », dans la dépression l'humeur et le mal-être varient peu d'un jour à l'autre ou selon les événements de vie.

En France, la prévalence annuelle des épisodes dépressifs est estimée à 8 % chez les 18-75 ans. Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes. Le risque suicidaire est fortement associé aux troubles dépressifs : 15 à 20 % des personnes dépressives chroniques mettent fin à leurs jours (2).

Dans la CIM-10 la dépression, appelée épisode dépressif, se définit par un certain nombre de symptômes, présents toute la journée et presque tous les jours, non influencés par les circonstances et durant au moins deux semaines :

- **symptômes majeurs** : humeur dépressive, tristesse, perte d'intérêt ;
- fatigue ou perte d'énergie ;
- trouble de l'appétit (avec perte ou prise de poids) ;
- troubles du sommeil (perte ou augmentation) ;
- ralentissement ou agitation psychomotrice ;
- sentiment d'infériorité, perte de l'estime de soi ;
- sentiment de culpabilité inappropriée ;
- difficultés de concentration ;
- idées noires, pensées de mort, comportement suicidaire

Classification selon CIM 10

La CIM-10 classe les épisodes dépressifs selon la durée, la sévérité et la nature des symptômes

Épisode dépressif léger :

Au moins 2 des 3 symptômes suivants, présents pratiquement toute la journée et presque tous les jours, non influencés par les circonstances et durant au moins deux semaines :

- Humeur dépressive : à un degré nettement anormal pour la personne ;
- Perte de l'intérêt et du plaisir pour des activités habituellement agréables ;
- Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

À cela s'ajoutent au moins un ou deux des symptômes listés dans la page précédente (donc en tout, un minimum de 4 symptômes pour atteindre le niveau du diagnostic). Aucun des symptômes n'est sévère.

Ce type d'épisode peut s'accompagner de détresse et de difficultés pour mener à bien les activités sociales et professionnelles.

Épisode dépressif moyen :

Au moins 6 symptômes listés dans la page précédente

Plusieurs de ces symptômes ont une intensité sévère et la personne a des difficultés importantes pour mener à bien ses activités professionnelles, sociales ou familiales.

Épisode dépressif sévère :

Au moins 8 symptômes listés dans la page précédente

La personne est incapable de poursuivre l'ensemble de ses activités habituelles. Peut être associé à des symptômes psychotiques (idées délirantes d'indignité, de maladie physique ou de désastre imminent, hallucinations auditives de dérision ou de condamnation) au maximum une stupeur dépressive. Les symptômes psychotiques augmentent le risque suicidaire et le risque de récurrences dépressives.

Troubles dépressifs récurrents

On parle de troubles récurrents lorsque plusieurs épisodes dépressifs surviennent en l'absence d'épisodes distincts d'excitation (trouble bipolaire). Chaque épisode a une durée moyenne d'environ six mois à un an.

Si la dépression est traitée, l'épisode est plus court et évolue vers la disparition de l'ensemble des symptômes ou la persistance de quelques symptômes résiduels, indices d'une évolution générale moins favorable.

Le risque de rechute (recrudescence symptomatique lors d'un même épisode) et de récurrence (survenue d'un nouvel épisode) est important. Un patient sur deux rechutera un jour. Deux sur trois pour ceux qui ont fait 2 épisodes et 80 % pour ceux qui ont fait 3 épisodes. Au fil des récurrences les événements déclenchant des épisodes sont mineurs, la réactivité thérapeutique est moindre et la persistance de symptômes résiduels de plus en plus fréquente.

Autres épisodes dépressifs :

- Dépressions persistantes (plus de 2 ans) : cyclothymie, dysthymie,
- Trouble dysphorique prémenstrue .
- Dépression du post-partum :
- Dépression saisonnière
- Dépressions dites secondaires : Dépression et schizophrénie, Dépressions et pathologie vasculaire , Dépressions révélatrices d'une affection d'une autre nature .

Dépression et risque suicidaire :

La dépression est la première cause de suicide : 70 % des personnes qui décèdent par suicide souffraient d'une dépression, le plus souvent non diagnostiquée ou non traitée (3).

Entre 15 et 20 % des personnes souffrant de trouble dépressif caractérisé commettent un suicide (4). Le taux annuel de suicide est 4 fois plus élevé chez les personnes souffrant de trouble dépressif que chez les personnes atteintes d'un autre trouble psychique et 30 fois plus élevé que dans la population générale.

Facteurs de risque suicidaire

- Age ;
- Sévérité de l'épisode ;
- Association d'autres troubles (en particulier l'alcoolisme) ;
- Certains symptômes dépressifs (réveil précoce, désespoir, perte de plaisir ou d'intérêt).

L'origine des dépressions

On situe l'origine de la dépression dans des expériences infantiles de perte, de souffrance et d'échec. Il existe une vulnérabilité génétique : une personne dont le parent de premier degré est atteint a 10 fois plus de risque de développer un trouble bipolaire. Les événements de vie (divorce, séparation, problèmes professionnels ou financiers...) et les stress répétés (surmenage, manque de sommeil, perturbation des rythmes sociaux et biologiques), sont des facteurs précipitants. Mais leurs effets dépendent aussi de facteurs complexes, psychologiques et biologiques.

Le modèle théorique actuel pour expliquer la dépression est biopsychosocial : interactions complexes entre vulnérabilité génétique, modifications des systèmes de régulation du stress et influences environnementales.

Chapitre 03 :

Comorbidité : schizophrénie et dépression .

Définitions de la comorbidité :

Le terme de « comorbidité psychiatrique » signifie la présence de deux ou plusieurs troubles chez un même individu, laquelle est établie par évaluation clinique systématique. Le phénomène de comorbidité psychiatrique a été analysé sur des populations générales et cliniques (pour revue, Angold et coll., 1999).

Rappelons que la première description quantitative en population générale sur la comorbidité psychiatrique chez l'enfant et l'adolescent est relativement récente puisqu'elle date de 1987 (Kashani et coll., 1987). Depuis cette étude, l'intérêt pour la comorbidité s'est considérablement accru par le fait que celle-ci n'est pas seulement une combinaison de troubles définis par un système classificatoire. La présence de troubles comorbides peut être aussi heuristique sur le plan clinique, développemental et étiologique. En effet, un trouble comorbide peut avoir une incidence sur la symptomatologie et sur le devenir du trouble considéré. Aussi, de nombreux auteurs insistent sur l'importance et la nécessité de prendre en compte la comorbidité dans la compréhension de l'étiologie du trouble et de son traitement (Nottelmann et Jensen, 1995 ; Rutter, 1997). Sur le plan terminologique, on peut distinguer les concepts de comorbidité « successive » et comorbidité « concurrente ». Dans le cas d'une comorbidité successive, un trouble précède un second (distinction entre le caractère primaire et secondaire), alors que dans le cas d'une comorbidité concurrente les deux troubles apparaissent et agissent de façon simultanée.

DÉPRESSION ET SCHIZOPHRÉNIE : ASPECTS BIOLOGIQUES

On sait que les états dépressifs sont fréquents chez les schizophrènes, et que cela soulève de nombreuses questions, diagnostiques, psychopathologiques, biologiques et thérapeutiques. Les réponses à ces questions sont difficiles parce que l'association schizophrénie et dépression n'est pas univoque. Cette association apparaît dans certains cas comme la comorbidité de deux troubles indépendants, dans d'autres cas on retrouve une continuité psychopathologique telle qu'il n'est plus possible de parler de comorbidité, et ailleurs encore les tableaux cliniques sont si ressemblants que l'on peut penser qu'ils ont une origine biologique commune (c'est le cas par exemple de certains symptômes négatifs de la schizophrénie qui sont souvent impossibles à différencier de ceux d'un état dépressif). L'objectif de cet article est d'essayer de faire le point sur ce qui, chez un schizophrène déprimé, appartient, sur le plan biologique,

respectivement à la schizophrénie et à la dépression, et d'isoler éventuellement des éléments qui pourraient appartenir aux deux à la fois d'une façon indissociable.

Les différences claires entre la schizophrénie et la dépression sont celles que l'on connaît (ou que l'on croit connaître) : la schizophrénie est une pathologie des systèmes dopaminergiques, la dépression une pathologie des systèmes sérotoninergiques. Les différences complexes sont celles que l'on connaît moins bien : implication de la sérotonine dans la schizophrénie, de la dopamine dans la dépression, d'autres neurotransmetteurs - noradrénaline, glutamate, gaba, peptides, hormones -, et aussi de structures ou circuits cérébraux dysfonctionnels de façon simultanée, ou dissociée, dans les deux pathologies.

Avant d'étudier les systèmes de neurotransmetteurs et les structures cérébrales, il faut rappeler ce qu'il y a de commun et de différent sur le plan clinique entre schizophrénie et dépression. Schizophrénie et dépression sont, chacune à leur manière, des états de coupure du monde extérieur, avec la mise en place de systèmes de pensées qui fonctionnent pour leur propre compte, de façon inadaptée à la réalité. Typiquement, la dépression diffère de la schizophrénie par le contenu des systèmes de pensée (centrés sur l'incapacité, la culpabilité et le désir de mourir), ainsi que par l'importance des symptômes somatiques et hormonaux (anorexie, insomnie, hypercortisolisme, diminution de sécrétion des hormones sexuelles). Dans la schizophrénie, les troubles de l'organisation et du contrôle de la pensée sont au premier plan, le contenu des systèmes de pensée est en règle différent de celui des déprimés, et les symptômes somatiques sont le plus souvent absents ou négligeables (on exclut des symptômes somatiques tous les symptômes moteurs de la schizophrénie qui sont les soft-signs neurologiques, les troubles de la poursuite visuelle, les anomalies du clignement, etc.). Mais il existe aussi des symptômes somatiques communs à la dépression et la schizophrénie, par exemple le ralentissement psychomoteur. Et peut-être qu'une des questions les plus importantes qui se pose quand on traite de la biologie des symptômes dépressifs chez les schizophrènes est celle de la nature du ralentissement : le ralentissement des déprimés est-il de même nature que le ralentissement des schizophrènes ? A côté du ralentissement, il existe aussi des symptômes qui pourraient être communs à la schizophrénie et à la dépression, qui sont des troubles cognitifs (des troubles de l'attention et de la mémoire), certains troubles du sommeil, et des anomalies des seuils nociceptifs. On ne connaît pas l'origine biologique du ralentissement et de ces autres troubles chez les déprimés et les schizophrènes, mais il est toujours intéressant de suivre les pistes dont on dispose.

LA SÉROTONINE DANS LA DÉPRESSION ET LA SCHIZOPHRÉNIE :

Existe-t-il des anomalies communes de fonctionnement des systèmes sérotoninergiques dans la dépression et la schizophrénie ? On pense généralement que non, mais il faut reconnaître que, si l'on a une idée assez précise du statut de la sérotonine dans la dépression, on ne connaît que très peu son rôle dans la schizophrénie. On sait qu'il y a une théorie sérotoninergique de la schizophrénie, fondée sur des données assez contestables, et qui n'a rien à voir avec la théorie sérotoninergique de la dépression, qui, elle, repose sur des bases très solides.

La théorie sérotoninergique de la dépression repose sur des éléments cliniques (un régime carencé en tryptophane produit un état dépressif), paracliniques (études de la sérotonine et de ses métabolites dans le sang et le LCR, des sécrétions hormonales après une stimulation sérotoninergique, des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ en post-mortem), et surtout sur le mode d'action des antidépresseurs (pratiquement tous stimulent l'activité des systèmes sérotoninergiques, que ce soit en inhibant le recaptage, en inhibant sa dégradation par la MAO, ou indirectement en bloquant les récepteurs alpha-2 noradrénergiques). La théorie sérotoninergique de la dépression est aussi étayée par ce que l'on connaît du rôle de la sérotonine, qui est impliquée de façon majeure dans toutes les grandes fonctions somatiques qui sont perturbées dans la dépression (prise alimentaire, sommeil, sécrétions endocriniennes), fonctions qui ne sont pas perturbées chez les schizophrènes.

Clairement, tout concorde pour faire un lien entre la dépression et un défaut de sérotonine dans le cerveau, alors que ce n'est pas du tout le cas chez les schizophrènes. Ce n'est pas faute d'avoir essayé, depuis une dizaine d'années, de mettre en évidence des anomalies sérotoninergiques chez les schizophrènes, mais on a pratiquement rien trouvé. Ainsi une déplétion en tryptophane ne produit pas d'état psychotique (Sharma et coll), et les sécrétions hormonales après stimulation sérotoninergique sont, malgré beaucoup de résultats contradictoires, généralement normales chez les schizophrènes (voir par exemple Maes et Meltzer). Il n'existe pas chez les schizophrènes d'anomalie des métabolites de la sérotonine dans le LCR, ni de modification de la sérotonine périphérique corrélable à leurs scores de dépression, de tendances suicidaires, de symptômes négatifs, ou d'impulsivité (Maguire et coll), et s'il existe des anomalies de la teneur périphérique en sérotonine, c'est dans le sens d'une augmentation qu'on les observe (DeLisi et coll) alors que la sérotonine périphérique est diminuée chez les déprimés. Enfin, et surtout, les antidépresseurs n'ont jamais eu d'effet antipsychotique (c'est plutôt l'inverse).

La théorie sérotoninergique de la schizophrénie repose essentiellement sur les effets du LSD et sur les anomalies des récepteurs sérotoninergiques dans le cerveau des

schizophrènes. Les anomalies sérotoninergiques trouvées dans le cerveau des schizophrènes concernent surtout le cortex frontal, où sont diminués les sites de recapture de la sérotonine (Joyce et coll ; Laruelle et coll) et les récepteurs 5-HT₂ (Mita et coll ; Arora et Meltzer). On rappellera que les 5-HT₂ sont généralement retrouvés augmentés dans le cortex frontal des déprimés, même si une étude récente donne des résultats différents (Biver et coll). Ces anomalies ne sont en fait pas spécifiques de la sérotonine, mais touchent plusieurs neurotransmetteurs (récepteurs au gaba, au glutamate et autres) ce qui s'accorde avec l'idée généralement acceptée d'une raréfaction dendritique (dendrites qui portent les récepteurs) dans le cortex frontal des schizophrènes.

D'autre part, le principal argument de la théorie sérotoninergique de la schizophrénie est l'action du LSD, agoniste sérotoninergique, qui serait donc capable de produire des états psychotiques par un mécanisme sérotoninergique. Mais de nombreuses discussions existent toujours sur le mécanisme de l'effet psychotisant du LSD. À l'origine, la théorie sérotoninergique de la schizophrénie (Wooley et Shaw) proposait qu'il existe un manque de sérotonine dans le cerveau des schizophrènes. Et on pensait que le LSD, qui est un agoniste agissant préférentiellement sur les récepteurs présynaptiques, était psychotisant en diminuant la libération de sérotonine (Aghajanian et coll, et on oubliait que le LSD est aussi un agoniste 5-HT₂, c'est-à-dire postsynaptique). Si les symptômes psychotiques sont liés à un manque de sérotonine, les antidépresseurs et autres agonistes sérotoninergiques (comme la fenfluramine ou le mCPP), devraient avoir des propriétés antipsychotiques, ce qui n'est pas le cas (la fenfluramine et le mCPP sont plutôt psychotisants [Iqbal et coll ; Krystal et coll ; Soper et coll]). Et les antagonistes sérotoninergiques devraient être psychotisants, ce qui ne semble pas être le cas non plus. Plusieurs essais d'antagonistes sérotoninergiques chez des schizophrènes ont été faits, les premiers de ces essais, avec de la cinansérine, n'ont pas donné de résultats très spectaculaires (léger effet aggravant dans l'étude de Gallant et Bishop en 1968, léger effet favorable dans l'étude de Holden et coll en 1971), mais plus récemment des auteurs ont rapporté un effet nettement favorable de la ritansérine (antagoniste 5-HT₂) dans un essai en ouvert (Wiesel et coll). L'ampérozide et la quietapine (forts bloqueurs 5-HT₂, faibles bloqueurs D₂) auraient aussi des effets antipsychotiques (Axelsson et coll). Les recherches continuent toujours avec de nouveaux ligands qui seraient plus sélectifs (par exemple avec le MDL 100907). Un effet thérapeutique des antagonistes sérotoninergiques s'accorde mal avec l'idée d'une hyposécrétion de sérotonine dans la schizophrénie, et le fait est que les tenants actuels de la théorie sérotoninergique de la schizophrénie, Meltzer par exemple, sont en train de changer de point de vue, pour dire que, finalement, ce n'est peut-être pas d'un manque de sérotonine que souffriraient les schizophrènes, mais d'un excès (Roth et Meltzer), sans pouvoir pour autant apporter de véritable argument à leur affirmation, sinon l'espoir d'une confirmation clinique de l'effet antipsychotique des antagonistes sérotoninergiques 5-HT₂ sélectifs (qui est un peu longue à venir). Mais la vraie question est de savoir comment les molécules sérotoninergiques (qu'elles soient agonistes ou antagonistes),

si elles ont un effet antipsychotique, produisent cet effet. S'agirait-il d'un effet direct ou indirect, indirect s'entendant comme une interaction avec les systèmes dopaminergiques. C'est là que se situent les choses les plus intéressantes.

D'ailleurs, est-ce qu'il n'a pas été montré récemment que le LSD a une affinité aussi grande pour les récepteurs dopaminergiques que pour les récepteurs sérotoninergiques (Watts et coll) ? Ce qui pourrait bien être la meilleure façon d'expliquer son effet psychotisant.

LA DOPAMINE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE ET LA DÉPRESSION :

On reprend la question comme dans le paragraphe précédent, mais à l'envers : il existe une théorie dopaminergique de la schizophrénie très solide, et une théorie dopaminergique de la dépression très mal étayée. Sans revenir en détail sur ces théories, on rappelle seulement que la théorie dopaminergique de la schizophrénie repose essentiellement sur le fait que tous les neuroleptiques, il faut insister sur le mot tous, sont des bloqueurs dopaminergiques D2 (même la clozapine, dont on vient de montrer qu'elle a une sélectivité D2 limbique aussi forte que celle des neuroleptiques classiques [Pilowsky et coll]), alors que la théorie dopaminergique de la dépression ne repose sur pratiquement rien (quelques modèles animaux d'anhédonie, et le mécanisme d'action dopaminergique d'une petite minorité d'antidépresseurs). Il faut aussi rappeler ce que l'on a dit précédemment : la dopamine n'est que très peu impliquée dans les grandes fonctions que sont le sommeil, la prise alimentaire et les sécrétions hormonales (en dehors de la prolactine), mais elle est impliquée dans tout ce qui concerne la motricité, de même que, si l'on en croit l'expérimentation animale, dans l'attribution d'un sens aux événements environnants, et, pour autant que l'expérimentation animale soit extensible à l'homme, dans l'organisation de la pensée, et il faudra bien que l'on en vienne un jour à accepter l'idée qu'organiser des pensées autour de l'attribution d'un sens est une fonction motrice, donc naturellement dopamine-dépendante. Dans ces conditions, il apparaît naturel que la schizophrénie, qui est avant tout une maladie de l'organisation et du contrôle de la pensée, et qui n'a rien de somatique, soit liée à une pathologie des systèmes dopaminergiques.

La sérotonine n'a probablement que peu de chose à voir avec tout cela, du moins directement. Mais la sérotonine interagit avec la dopamine. Globalement, il semblerait que la sérotonine exerce une action inhibitrice sur les systèmes dopaminergiques (Soubrié et coll). Ce qui voudrait dire (si on suit la théorie dopaminergique de la schizophrénie) que quand on bloque la sécrétion de sérotonine, on augmente la sécrétion de dopamine, produisant théoriquement un effet psychotisant. Et que quand on augmente la sécrétion de sérotonine, on devrait avoir un effet antipsychotique. Comme on l'on a vu précédemment, ce n'est pas ce que l'on observe. En réalité, les interactions entre dopamine et sérotonine sont très complexes, et seraient à envisager structure par structure et même récepteur par récepteur, ce qui dépasse largement non seulement l'objectif de cet article, mais les connaissances

actuelles. La région du cerveau qui a été le plus étudiée est l'ensemble de la projection dopaminergique nigro-striée.

Et il est remarquable que, malgré les très nombreuses études qui ont été faites sur le sujet, pas d'accord réel n'ait été encore trouvé : la sérotonine, selon les conditions expérimentales, active ou inhibe le système. Il se pourrait que, pour présenter les choses de façon simplifiée, la sérotonine libérée par la projection raphé médian-substance noire inhibe le système, alors que la sérotonine de la projection raphé dorsal-striatum active la libération de dopamine (dans le striatum). Mais si cette projection nigro-striée est celle qui a été le plus étudiée, ce n'est pas celle qui est la plus intéressante pour la compréhension de la biologie des psychoses. Et, curieusement, les auteurs sont plutôt silencieux quand il s'agit des interactions entre sérotonine et système dopaminergique mésolimbique. Pourtant, si l'on s'intéresse aux interactions entre dopamine et sérotonine dans les psychoses, il y a deux groupes de structures à envisager avant tout autre : le système limbique (représenté principalement chez l'animal par le noyau accumbens, hypothétique site primaire d'action des neuroleptiques, le système limbique étant, pense-t-on, à l'origine des symptômes productifs) et le cortex frontal (hypothétiquement à l'origine des symptômes déficitaires, et sur lequel n'agissent pas les neuroleptiques classiques). Et seulement accessoirement le nigro-strié (à l'origine des effets indésirables extrapyramidaux des neuroleptiques).

Or, il n'existe pas de réponse claire à la question de savoir ce que font les antagonistes sérotoninergiques sur le système mésolimbique. C'est-à-dire que certains travaux amènent à penser que ces molécules pourraient avoir un effet antipsychotique, et d'autres qu'elles devraient plutôt produire un effet psychotisant. En faveur d'un effet antipsychotique on relève qu'il semblerait que certains antagonistes 5-HT₂ sont capables de bloquer les effets de l'amphétamine et d'inhiber sélectivement sur la voie dopaminergique mésolimbique d'une façon similaire à ce que font les neuroleptiques atypiques. Ces effets s'observent *in vivo* chez l'animal avec la survenue du phénomène de dépolarisation block, qui est obtenu par des traitements chroniques avec certains antagonistes 5-HT₂ tels que le MDL 100 907. L'administration chronique de ces produits entraîne une inhibition des neurones mésolimbiques, sans inhibition nigro-striée, (Sorensen et coll). Le mécanisme de cet inhibition est complexe, parce que les antagonistes 5-HT₂ semblent n'inhiber que la libération provoquée, et pas la libération spontanée, de dopamine, ce qui constitue, d'un autre point de vue, un mécanisme extrêmement intéressant. Les antagonistes 5-HT₃ bloqueraient aussi sélectivement les neurones dopaminergiques mésolimbiques (Costall et coll). D'où l'intérêt potentiel des bloqueurs 5-HT₂ et 5-HT₃ dans les psychoses, le mécanisme de ces inhibitions restant toujours assez mal compris. En faveur d'un effet psychotisant (toujours dans le cadre de la théorie dopaminergique de la schizophrénie) on retient que les antagonistes sérotoninergiques, s'ils favorisent comme on l'a dit la libération de dopamine, sont susceptibles d'augmenter la

libération de dopamine dans le noyau accumbens, et peut-être dans toutes les régions du système limbique où existent des interactions dopamine/sérotonine.

Ainsi des antagonistes 5-HT₂ (peu spécifiques, il est vrai) activent les neurones dopaminergiques mésolimbiques (Grenhoff et coll). En réalité, les effets paraissent différents selon les molécules et les auteurs. Ainsi la ritansérine, antagoniste 5-HT₂, ne modifie pas la libération de dopamine dans le noyau accumbens selon Hertel et coll, et l'augmente pour Devaud et Hollingsworth. Un autre antagoniste 5-HT₂, le MDL 100 907, augmente cette libération seulement dans une partie limitée du noyau (sa coquille) (Marcus et coll). Il reste donc encore beaucoup à comprendre sur les interactions entre antagonistes 5-HT₂ et dopamine dans le système limbique. On ne manquera pas de remarquer la contradiction qu'il y a entre le dépolarisation block, mécanisme neuroleptique-like, et l'utilisation que l'on propose aujourd'hui pour les bloqueurs 5-HT₂, qui est de s'opposer aux effets des neuroleptiques (en augmentant la libération de dopamine dans le striatum et le cortex frontal, ces antagonistes 5-HT₂ s'opposeraient aux effets extra-pyramidaux et aux effets déficitaires des neuroleptiques).

INTERACTIONS DOPAMINE/SÉROTONINE, DÉPRESSION ET DÉFICIT :

Où situer la dépression dans ces interactions dopamine/sérotonine ? Il faut probablement aborder la question à partir de la clinique, en proposant qu'il existe deux symptômes cliniques de la dépression susceptibles d'être dopamine-dépendants, les idées délirantes interprétatives et le ralentissement psychomoteur. Le rôle de la dopamine dans les idées interprétatives reste hypothétique. Il est, on l'a vu, le fruit d'une analogie avec l'expérimentation animale, mais il prend son intérêt si on garde l'idée d'un effet inhibiteur des systèmes sérotoninergiques sur les systèmes dopaminergiques. Si cet effet est bien réel, une diminution de la sécrétion de sérotonine, comme c'est le cas dans la dépression, impliquerait une désinhibition des systèmes dopaminergiques. Serait-elle localisée à certaines structures clés (limbiques), cette désinhibition pourrait être à l'origine des symptômes psychotiques de la dépression (délire de culpabilité et d'auto-accusation), où on se retrouve sur le terrain connu de psychose = pathologie dopaminergique. Cette association a un véritable intérêt clinique parce qu'elle indique que la symptomatologie dépressive dans la schizophrénie ne se manifeste pas nécessairement par des symptômes négatifs, mais par des symptômes positifs (le délire avec sa thématique particulière), ce qui permet probablement, chez un malade psychotique, de reconnaître une dépression de façon beaucoup plus sûre qu'en analysant les symptômes négatifs pour lesquels il est toujours très difficile de faire la part de ce qui revient à la dépression et à la schizophrénie.

La question des autres symptômes communs à la schizophrénie et à la dépression, tels que le ralentissement et autres symptômes négatifs, est beaucoup plus difficile à aborder sur le plan biologique.

Le seul élément bien démontré est qu'une hypodopaminergie produit un ralentissement moteur (c'est le cas de la maladie de Parkinson) mais il est difficile de soutenir longtemps que le ralentissement dépressif est assimilable à un ralentissement parkinsonien. Les autres pistes ne peuvent aujourd'hui être énumérées que comme des éventualités. L'implication de la sérotonine dans la motricité est une notion qui découle de l'idée générale selon laquelle la sérotonine servirait à stabiliser les états internes en fonction des événements externes (ou des perceptions somato-sensorielles), c'est-à-dire à contrôler l'amplitude des réponses somatiques en général, motrices en particulier, et aussi de coordonner ces réponses. Dans cette optique (celle du réglage du niveau et de l'amplitude des réponses), un dérèglement des systèmes sérotoninergiques chez une personne coupée du monde extérieur (le déprimé comme désafférenté) pourrait changer le "set point", dans le sens d'un abaissement, de toutes les fonctions sérotonine-dépendantes, et ralentirait globalement toutes les fonctions motrices (point de vue purement hypothétique). D'un autre côté, on connaît le lien entre hyposérotoninergie et impulsivité, et on sait qu'une réduction d'activité sérotoninergique désinhibe les comportements moteurs, cette fonction de la sérotonine a été théorisée par certains auteurs (Jacobs et Fornal), théorie qui n'apporte aucune lumière sur le ralentissement dépressif.

Le ralentissement est un symptôme moteur dans lequel on a souvent vu une implication primaire des systèmes dopaminergiques. Chez les schizophrènes, le ralentissement fait partie des symptômes négatifs qui sont l'apathie, l'avolition, l'anhédonie, les troubles de l'attention, les retraits affectif, émotionnel et social, et la pauvreté du discours. Le ralentissement pourrait être à l'origine de chacun de ces symptômes, même si on considère généralement qu'il est surtout proche de l'apathie, et aussi, d'une certaine façon, de l'anhédonie. Chez les déprimés, le terme de ralentissement semble cliniquement plus juste que celui d'apathie. Tout en recouvrant une symptomatologie proche, et, associé à une anhédonie, une avolition et à des troubles de l'attention, il peut produire un tableau pseudo-déficitaire très proche de celui que l'on observe chez les schizophrènes. La participation de la dopamine n'est pas évidente pour l'ensemble de ces troubles, mais parmi les symptômes qui participent au déficit, l'anhédonie est généralement considérée comme celui qui est le plus la manifestation d'une hypodopaminergie. La dopamine est impliquée dans la recherche des expériences qui donnent du plaisir, ce qui s'accorde avec la notion que la dopamine a un rôle dans l'attribution d'un sens aux événements environnants. L'anhédonie se définit comme une perte de cette capacité à chercher, à trouver, ou à éprouver du plaisir. Chercher, trouver et éprouver constituent des composantes différentes d'une même fonction, et pourraient donc chacune dépendre de différents systèmes de neurotransmetteurs. Dans les modèles animaux d'anhédonie, les antidépresseurs, même les sérotoninergiques, sont capables de restaurer un goût pour les expériences de plaisir (Willner et coll).

Les antidépresseurs sérotoninergiques n'ayant généralement pas d'action très nette sur les systèmes dopaminergiques (pas d'action univoque, certains bloquent, d'autres facilitent la transmission dopaminergique), on ne comprend toujours pas quelle est l'implication respective de la dopamine et la sérotonine dans l'anhédonie, et plus généralement dans les syndromes déficitaires et le ralentissement. On rappellera que les antidépresseurs ont de nombreux effets autres que proprement antidépresseurs (psychostimulants, antianhédoniques, protecteurs contre le stress) dont le mécanisme biologique est toujours mal compris.

Il faut évoquer ici quelques modes d'action communs (partiels) entre un petit nombre d'antidépresseurs et de neuroleptiques. Par exemple, la miansérine est un antidépresseur qui bloque les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3, qui est ce que fait un neuroleptique atypique comme la clozapine. Le flupentixol, qui est à la fois un bloqueur dopaminergique et sérotoninergique 5-HT2, est un des rares neuroleptiques classiques dont les effets simultanément antipsychotiques et antidépresseurs ont été démontrés. Tous les nouveaux neuroleptiques atypiques en développement sont conçus sur ce principe d'une double action antagoniste dopaminergique et sérotoninergique. On attend d'eux un effet antipsychotique, bien sûr, mais associé à d'autres effets que l'on a encore du mal à caractériser : antidéficitaire, désinhibiteur, antidépresseur, hédonique, etc. Le mécanisme biologique pour obtenir ces effets se résume pour le moment à ce que l'on a dit précédemment, avec tout ce que cela contient de contradictions et d'inconnues : antipsychotique sur la voie méso-limbique, stimulant dopaminergique dans le striatum, antidéficitaire dans le cortex frontal (mécanisme proposé : en bloquant la libération de sérotonine dans le cortex frontal, on active celle de dopamine, ce qui a un effet antidéficitaire), antidépresseur on ne sait pas comment. Autrement dit, la biologie de cet espace commun entre schizophrénie et dépression est toujours une inconnue, mais pourrait trouver sa place dans les interactions dopamine/sérotonine dans quelques structures-clés.

CIRCUITS NEURONAUX IMPLIQUÉS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE ET LA DÉPRESSION :

Derrière les neurotransmetteurs, il y a les structures cérébrales (les neurotransmetteurs n'ont pas d'action propre, ils n'ont d'action que par les structures cérébrales qu'ils activent ou coordonnent). Il existe des anomalies de l'activation de nombreuses structures cérébrales au cours de la schizophrénie et de la dépression, et certaines de ces anomalies sont communes aux deux, en particulier l'hypofrontalité (défaut commun d'activation de la partie dorso-latérale du cortex préfrontal), et on pense parfois que cette hypofrontalité a un rôle important dans la survenue à la fois des symptômes dépressifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie. Il est vrai qu'en 1975, Blumer et Benson avaient décrit sous le terme de "syndrome pseudo-dépressif" les effets d'une lésion du cortex préfrontal dorso-latéral.

Mais si l'on envisage sérieusement que les symptômes pseudo-dépressifs, ou les symptômes négatifs, liés à une hypofrontalité dorso-latérale, sont ceux qui constituent cet espace commun entre dépression et schizophrénie, on est déçu de constater qu'il y a bien peu d'éléments concrets pour étayer cette idée. Parmi les symptômes négatifs, l'hypofrontalité dorso-latérale peut éventuellement rendre compte de l'avolition et de l'appauvrissement du discours (de la production de paroles), peut-être aussi des troubles de l'attention et de l'émoussement affectif, mais pas de l'anhédonie ni du ralentissement psychomoteur. L'anhédonie est trop multifactorielle (ce sont surtout des structures sous corticales qui sont impliquées dans l'anhédonie chez l'animal), et le ralentissement trop global, pour pouvoir être expliqués par un déficit aussi localisé. L'avolition n'est pas une caractéristique de la dépression, puisque la dépression est un désir, celui de mourir, et l'émoussement affectif est contraire à la définition même de la dépression, qui, comme son nom l'indique dans les classifications internationales (affective disorder) consiste en un excès d'affects négatifs (ou retournés contre soi-même), donc tout sauf une indifférence affective. Restent l'appauvrissement du discours et les troubles de l'attention, mais ce ne sont pas des caractéristiques primaires de la dépression. L'espace commun entre schizophrénie et dépression se réduit à bien peu de chose quand on se limite au cortex préfrontal dorso-latéral. Quant à aller regarder ailleurs, on se retrouve devant d'autres problèmes, le premier étant qu'en dehors du cortex préfrontal dorso-latéral il n'y a pas d'autre anomalie commune (schizophrénie et dépression) d'activation des structures cérébrales.

En réalité, il faut peut-être admettre le principe qui veut que les troubles les plus caractéristiques des maladies mentales sont diffus, et non localisés. Ils concerneraient tout l'équilibre fonctionnel du cerveau, et ne seraient pas la conséquence d'un dysfonctionnement local (anatomiquement décelable). Par exemple, globalement, la schizophrénie serait liée à un déséquilibre entre les parties corticales et sous-corticales du cerveau (Andreasen et coll). Dans le cas particulier des symptômes négatifs et dépressifs, l'observation clinique montre qu'il existe toujours un ralentissement général chez les schizophrènes et les déprimés, avec une difficulté à accéder aux opérations mentales les plus adaptées aux conditions environnementales. Le ralentissement est comme un corollaire inévitable de la coupure du monde extérieur. Dans la manie, c'est l'inverse. On peut donc proposer l'existence, dans les troubles de l'humeur, du dérèglement d'un hypothétique set-point qui règle (accélère ou ralentit) l'accès aux opérations mentales, dès que le principe régulateur de la relation à l'environnement est coupé. Chez un sujet normal, en dehors de toute maladie mentale, la rapidité d'exécution des opérations mentales serait réglée sur ce principe de cohérence, ou de congruence, avec le monde environnant. Les maladies mentales, comme la dépression et la schizophrénie, ont en commun d'être des coupures du monde extérieur, et l'hypothèse proposée ici est que cette coupure entraîne un dérèglement du set-point de la rapidité d'accès aux opérations mentales et de leur traitement. On sait que la dopamine est impliquée dans la perception et l'organisation du temps.

On ne sait pas si c'est le cas pour la sérotonine, et dans un paragraphe précédent nous avons proposé l'idée d'un set-point du fonctionnement des systèmes sérotoninergiques dans l'exécution des opérations somatiques. Si cette hypothèse est vraie (mais on est loin d'avoir les moyens de la démontrer) le ralentissement schizophrénique (dopamine-dépendant) serait fondamentalement différent du ralentissement dépressif (sérotonine-dépendant). Et la survenue d'une dépression chez un schizophrène serait alors toujours une comorbidité, c'est-à-dire que le support biologique serait toujours différent dans les deux maladies, même si certaines manifestations symptomatiques sont apparemment identiques. Mais on a quitté là le domaine clinique pour rentrer dans celui des hypothèses. D'autre part, la question de la continuité psychopathologique reste toujours ouverte. Néanmoins, si on reste dans la perspective de la mise en jeu de deux systèmes de neurotransmetteurs différents dans les deux maladies, la continuité psychopathologique entre les deux pourrait être la conséquence des interactions entre les deux systèmes de neurotransmetteurs, dont on vu l'importance.

Aspect biologique ; conclusion :

On a vu que, d'une façon générale, les deux pathologies témoignent d'un dysfonctionnement de deux systèmes de neurotransmetteurs différents, et que, quand on recherche des mécanismes biologiques communs, on en arrive à des questions trop complexes pour que l'on puisse leur donner de véritables réponses, et qu'on en est toujours au stade des hypothèses.

Trois voies de recherche ressortent néanmoins comme les plus importantes aujourd'hui.

- La première est la réalité d'un effet antipsychotique des antagonistes 5-HT₂, question essentielle, préalable à la plupart des recherches suivantes.
- La seconde est l'étude de la continuité physiopathologique entre dépression et schizophrénie. Cette voie de recherche se situe dans la poursuite de l'étude des interactions entre dopamine et sérotonine avec deux objectifs : d'abord comprendre si l'efficacité des antagonistes 5-HT₂ dans la schizophrénie est liée à une action antidéficitaire ou à une action antidépressive ; comprendre ensuite le rôle du stress comme facteur précipitant dans les rechutes psychotiques, avec la notion dont on a parlé précédemment, qui est que les antagonistes 5-HT₂ inhibent la libération provoquée de dopamine. Le stress provoque une augmentation de la sécrétion de dopamine, et on sait que les décompensations psychotiques sont déclenchées par le stress. Cette question de la vulnérabilité au stress est à relier à la notion que la dépression est un facteur de vulnérabilité à la mise en place des états psychotiques. Si les antagonistes 5-HT₂ ont à la fois un effet antidépresseur et un effet inhibiteur sur la sécrétion de dopamine liée au stress, il est clair qu'ils ont un grand intérêt dans la prévention des rechutes psychotiques.

- La troisième question est celle du rôle du cortex frontal qui a probablement une situation clé dans les interactions entre la dopamine et la sérotonine. Le cortex frontal forme un triangle anatomique avec l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens (ou plus généralement le système limbique). Les voies de recherche consistent à explorer comment les teneurs en dopamine et en sérotonine dans le cortex frontal agissent directement sur la teneur en dopamine dans le noyau accumbens, c'est-à-dire dans quelle mesure la teneur en certains neurotransmetteurs dans le cortex frontal est susceptible d'être psychotisant, ou d'avoir un effet antipsychotique, ou encore d'être antidéficitaire d'une façon indépendante de la psychose. Dans le cadre de ce dernier type d'étude, les interactions avec d'autres systèmes de neurotransmetteurs doivent être envisagées, tels que le glutamate, le gaba et la noradrénaline, ainsi que certains peptides, qui ont tous un rôle modulateur dans la sécrétion de dopamine. Ce sera pour un autre article.

Comorbidité : sémiologie et diagnostic :

Dans le bouleversement radical du fonctionnement mental que représentent le processus dissociatif, l'émoussement affectif et le déficit schizophrénique, la survenue d'affects dépressifs est parfois considérée comme favorable car elle témoigne qu'une partie des capacités émotionnelles persiste malgré l'appauvrissement général. Cette position doit toutefois être nuancée : aucune étude contrôlée n'a montré que la présence de troubles dépressifs est un facteur de bon pronostic dans la schizophrénie ; la majoration du risque suicidaire inhérent à tout état dépressif conduit à considérer la dépression du schizophrène comme une complication évolutive.

Signification psychopathologique des troubles dépressifs dans la schizophrénie :

Les affects dépressifs chez le schizophrène peuvent être transitoires, sous forme de brefs moments dysphoriques. Ils peuvent être plus prolongés, mais modérés dans leur expression syndromique.

Les affects dépressifs du schizophrène n'ont été réellement étudiés que lorsque leur intensité est suffisante, par exemple pour répondre aux critères d'épisode majeur, c'est-à-dire, lorsqu'ils constituent un réel épisode dépressif. La signification psychopathologique de ces épisodes, notamment leur place par rapport au processus schizophrénique, reste discutée.

Hypothèse d'une comorbidité :

Elle suppose l'existence chez un même sujet de deux troubles distincts, évoluant chacun pour leur propre compte, et répondant à leur propre déterminant étiopathogéniques. Les études épidémiologiques objectivent toutefois un taux de dépression chez le schizophrène trop important pour s'expliquer par une simple cooccurrence aléatoire d'un trouble schizophrénique et d'un trouble affectif. La fréquence élevée de cette comorbidité suggère des causes communes aux deux troubles, ou une liaison génétique.

A-La dépression, partie intégrante de la schizophrénie : Deux hypothèses font de la dépression une partie intégrante de la maladie schizophrénique.

1-Trouble schizo-affectif :

La dépression peut être un des deux états pathologiques du trouble schizo-affectif reste discutée, depuis son individualisation par Jacob Kasanin en 1933. Des positions diverses sont défendues [26] : certaines sont tranchées, comme le rattachement à la psychose maniaco-dépressive ou à la schizophrénie ou l'individualisation d'une entité pathologique autonome. D'autres opinions sont plus nuancées: le trouble schizo-affectif serait le résultat d'une hésitation diagnostique que le temps doit résoudre vers l'une ou l'autre des entités, schizophrénie ou maladie maniaco-dépressive. Il pourrait aussi constituer une association à des degrés divers d'éléments des deux affections. Il pourrait être enfin une catégorie hétérogène regroupant certains sous-types de maladies maniaco-dépressives et de schizophrénies.

Le concept de psychose cycloïde de Kleist (repris par Leonhard puis par Perris) est proche de celui de trouble schizo-affectif. Il s'agit d'un trouble récurrent bipolaire, de bon pronostic, n'appartenant ni à la maladie maniaco-dépressive ni à la schizophrénie, bien que Perris considère les données familiales en faveur d'un lien avec la maladie maniaco-dépressive.

Les conceptions européennes classiques tendaient plutôt à rattacher les troubles schizo-affectifs à la schizophrénie ; le concept de schizophrénie dysthymique, qui recouvre les troubles schizo-affectifs, indique clairement cette appartenance. Dans son optique hiérarchique, Jaspers plaidait en faveur du rattachement de ces tableaux dissociatifs et thymique à la schizophrénie. Pour Jaspers, le diagnostic de schizophrénie se porte sur la présence de symptômes spécifiques, alors qu'un diagnostic de maladie maniaco-dépressive se porte seulement sur des symptômes non spécifiques, en l'absence des signes spécifiques de schizophrénie ; l'existence de signes cliniques des deux lignées implique donc une appartenance à la schizophrénie. Les conceptions nord-américaines, en particulier depuis le DSM-III (1980), s'orientent vers une définition plus restreintes de la schizophrénie et elles individualisent le trouble schizo-affectif comme une entité à part. Après avoir été assez proches dans le DSM-III des troubles affectifs, les troubles schizo-affectifs présentent depuis le DSM-III-R plus de liens avec la schizophrénie.

La CIM-10 indique explicitement qu'elle ne peut trancher sur l'appartenance des troubles schizo-affectifs à l'une ou l'autre psychose. Toutefois, cette classification adopte une conception large de la maladie maniaco-dépressive : en effet, ni la présence d'éléments délirants ou hallucinations, ni la survenue d'un ou deux épisodes schizo-affectifs dans son cours évolutif ne suffisent à écarter un diagnostic de trouble thymique pur au profit d'un trouble schizo-affectif.

2- Les symptômes dépressifs comme éléments constitutifs de la pathologie schizophrénique

Le tableau dépressif peut être considéré comme l'un des éléments constitutifs de la pathologie schizophrénique en général, et non l'une de ses formes, la schizophrénie dysthymique ou trouble schizo-affectif. Des auteurs comme Leff [17] ou Hirsch et al. [11] soulignent que les symptomatologies schizophrénique et dépressive sont fréquemment associées. Pour ces auteurs, lorsque la symptomatologie schizophrénique est floride, symptomatologie dépressive est masquée. Si celle-ci se dévoile tardivement, elle n'est pas en réalité «post-psychotique », mais la régression de la symptomatologie schizophrénique lui permet de s'exprimer [17]. Knight et Hirsch [15] ont proposé en 1981 pour ces états le terme de « dépression révélée ».

Plusieurs auteurs ont insisté sur la valeur prodromique d'affects dépressifs pour la survenue d'un épisode processuel schizophrénique. Le concept français de « dépression atypique », c'est-à-dire d'épisode dépressifs inaugural d'une schizophrénie chronique qui se confirmera ultérieurement, peut être interprété de la même façon : les troubles de l'humeur seraient un des éléments constitutifs de la maladie schizophrénique (par l'importance de la dissociation, du délire ou du déficit) , pouvant alors masquer les symptômes dépressifs initiaux.

La survenue de troubles affectifs prodromiques pourrait dépendre d'une vulnérabilité génétique. Les schizophrènes qui ont un parent maniaco-dépressif bipolaire seraient plus déprimés durant la période précédant immédiatement un épisode psychotique [14]. La phase prodromique de la schizophrénie ou de l'épisode schizophrénique aigu, décrite par la CIM-10, comporte des items tels que : « manque d'intérêt pour le travail, les activités sociales, l'apparence personnelle » ou « tendances dépressives ».

B-La dépression, complication évolutive de la schizophrénie

Certains auteurs emploient, pour désigner les dépressions qui émaillent le cours évolutif des schizophrénies, le terme de « dépression secondaire », malgré le risque de confusion avec les dépressions secondaires à un trouble organique.

Le tableau dépressif peut se développer alors que la symptomatologie psychotique est encore floride. Souvent, il survient au décours d'un épisode psychotique aigu : c'est la dépression post-psychotique, la CIM-10 dénomme « dépression post-schizophrénique » ...

Il s'agit d'un « épisode dépressif, éventuellement prolongé, survenant au décours d'une maladie schizophrénique ». Il est nécessaire, pour porter ce diagnostic selon les critères de la CIM-10, d'être dans les douze mois suivant un épisode schizophrénique floride ; les symptômes schizophréniques résiduels peuvent persister, mais ils ne dominent plus le tableau ; les symptômes dépressifs doivent avoir une durée minimale de 15 jours. La CIM-10 précise qu'on ignore si les symptômes dépressifs sont des constituants intrinsèques de la maladie, ou s'ils relèvent d'une réaction psychologique à celle-ci.

Plus à distance de l'épisode, la survenue d'un épisode dépressif n'est plus qualifiée de « post-psychotique », mais plus souvent de « dépression intercurrente » : ses facteurs favorisants et l'attitude thérapeutique à adopter sont alors souvent proches des dépressions qui surviennent chez un sujet indemne de schizophrénie.

*RÉSULTATS PRATIQUES
SELON LA LITTÉRATURE*

ETUDE DESCRIPTIVE

Epidémiologie

La prévalence des états dépressifs secondaires sur la vie des schizophrènes est variable, allant de 10 à 8 p. 100 des cas selon les études. En excluant les troubles schizo-affectifs, le chiffre moyen de 25 p. 100, avancé par Siris en 1991, reste généralement admis [16,33].

Plusieurs types de dépressions sont décrits chez le schizophrène (fig. 15-1) : la symptomatologie dépressive accompagne l'épisode psychotique floride et disparaît avec lui (A) ; elle est présente en phase psychotique aiguë, mais elle se démasque progressivement lorsque la symptomatologie psychotique s'estompe (B) ; le syndrome dépressif survient lorsque les signes psychotiques ont nettement régressé (C) ; la dépression survient à distance, après une phase plus ou moins longue de rémission de l'épisode psychotique (D) ; l'épisode dépressif apparaît sur un tableau psychotique au long cours, totalement ou partiellement résistant aux thérapeutiques (E). La plupart des études épidémiologiques prennent en compte indistinctement ces différents types de dépression du psychotique. Certaines concernent spécifiquement l'un d'entre eux : par exemple, 5 à 15 p. 100 des schizophrènes présentent, aux échelles de dépression, un score à l'issue d'un épisode psychotique aigu, supérieur à celui présent à l'admission à l'hôpital : ils correspondent à la dépression post-psychotique précoce (type C).

Le taux de suicide des schizophrènes est un autre indicateur de la fréquence des états dépressifs. La mortalité par suicide chez les schizophrènes est dix fois plus supérieure à celle de la population générale. Cinq à quinze pour cent des schizophrènes meurent par suicide, 25 à 50 p. 100 font une tentative de suicide au cours de leur vie, reflétant ainsi, au moins en partie, l'impact de la maladie sur la qualité de vie et sur le sentiment objectif ou subjectif de bien-être [24, 30, 31].

L'état dépressif n'est qu'un élément étiologique dans le déterminisme de ces suicides. Le geste suicidaire du schizophrène peut être discordant, imprévisible, délirant. Les affects dépressifs demeurent cependant le facteur de risque suicidaire le mieux établi chez les schizophrènes, puisque plus d'un suicide sur deux serait lié à un état dépressif. La synthèse de neuf études, réalisées sur des schizophrènes suicidés, permet d'estimer qu'environ 60 p. 100 d'entre eux présentaient des affects dépressifs lors de leur dernier contact psychiatrique [31].

La présence chez le schizophrène, lors de l'admission à l'hôpital, de symptômes dépressifs, est un facteur prédictif d'un risque suicidaire. Plus que la présence d'un épisode dépressif majeur, il semble que la perte d'espoir soit l'affecte dépressif le plus prédictif d'un suicide ultérieur.

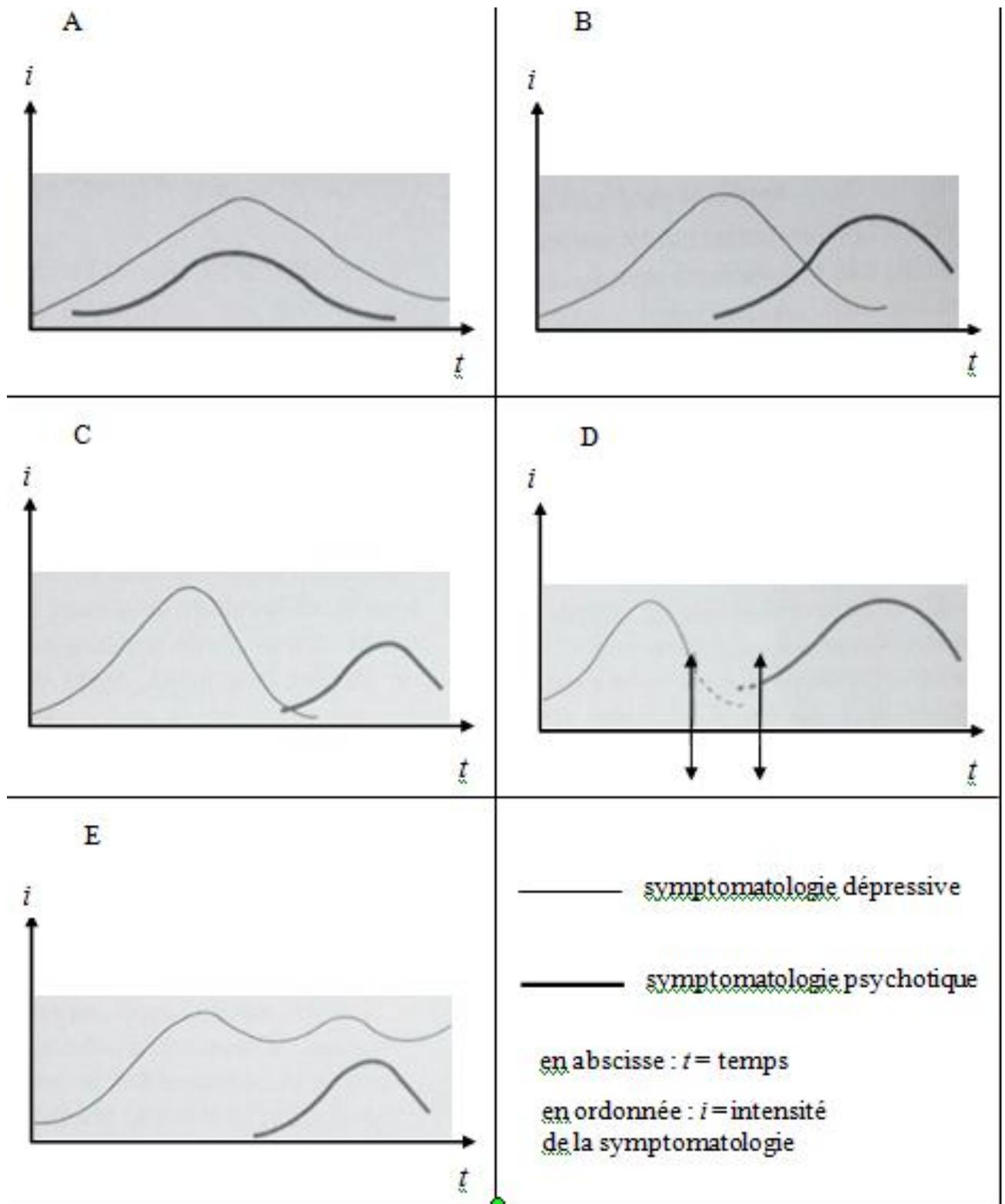


Figure 15-1.

- (A) dépression « masquée » par la symptomatologie psychotique ;
- (B) dépression « révélée » ;
- (C) dépression « postpsychotique précoce » ;
- (D) dépression « postpsychotique tardive » ;
- (E) dépression intercurrente sur symptomatologie psychotique au long cours.

(D'après Spadone C. Schizophrénie et thymies : aspects cliniques.

In : Schizophrénie et dysthymies. © Rueil-Malmaison, ...)

Les schizophrènes se suicident plus souvent s'ils sont jeunes, de sexe masculin, dans les dix premières années de la maladie, s'ils ont déjà fait des tentatives de suicide et s'ils sont au décours immédiat d'une hospitalisation. La dépendance alcoolique ou la toxicomanie sont aussi des facteurs de risque dépressif et suicidaire [3, 24].

Parmi les autres facteurs de risque de dépression ou de suicide chez les schizophrènes, en dehors de l'hôpital, figurent l'isolement, les pertes parentales précoces, les évènements de vie négatifs dans les six mois précédents, la perte de l'estime de soi ; ces facteurs sont peu spécifiques et se retrouvent également pour les suicides de patients non schizophrènes. En revanche, l'importance de la conscience de la maladie psychotique ainsi que la modestie de l'atteinte cognitive seraient des facteurs de risque plus spécifiques. Il est possible également que les patients issus d'un milieu socio-économique élevé, ou qui ont un quotidien intellectuel élevé, soient plus exposés au risque de suicide [34].

Sémiologie :

Les épisodes dépressifs au cours des schizophrénies comportent globalement les mêmes registres syndromiques que les autres états dépressifs : ralentissement psychomoteur, tristesse de l'humeur, retentissement somatique. Il peut exister une coloration symptomatique particulière, avec un contact marqué par la réticence et l'ambivalence. La discordance se retrouve en particulier dans l'importance accordée à des évènements mineurs et la minimisation des évènements plus graves, ou dans les rationalisations abstraites sur les difficultés. Le patient exprime fréquemment un sentiment de vide, d'anéantissement, une angoisse majeure liée à un vécu de morcellement, une sensation de désordre de la pensée, de pensée entravée, évocatrice du trouble de la pensée schizophrénique. Il en a conscience, en souffre et l'exprime ; ce vécu se rattache au syndrome dépressif. Le « syndrome de démoralisation » (Franck, 1973) a été décrit comme relativement caractéristique des affects dépressifs chez le psychotique, survenant en particulier lors des ruptures existentielles.

L'étude pilote internationale sur la schizophrénie, mise en place sous l'égide de l'OMS, a conclu en 1973 à la proximité des tableaux cliniques de dépression post-psychotiques et de dépression névrotique.

Cependant, les critères diagnostiques utilisés ont depuis considérablement changé.

Les symptômes schizophréniques les plus fréquents chez les schizophrènes déprimés sont plus positifs que négatifs : délire, hallucinations, désorganisation conceptuelle.

Diagnostic :

Parfois, des symptômes d'allure dépressifs, ne correspondent pas à de réels affects dépressifs chez les schizophrènes traités : il s'agit essentiellement des symptômes négatifs de schizophrénie et/ou des effets iatrogènes des neuroleptiques. La symptomatologie négative prend parfois une allure pseudo-dépressive : l'émoussement affectif, le retrait, l'athymhormie, l'apragmatisme, l'« hémorragie des intérêts », même vécu de façon douloureuse, ne doivent pas être confondus avec la perte du goût de vivre, le désintérêt du présent et de l'avenir, l'anhédonie, le ralentissement psychomoteur, qui caractérisent l'état dépressif [2].

La proximité sémiologique de certains tableaux dépressifs avec les symptômes schizophréniques entraîne un risque de confusion diagnostique : par exemple lorsque le retrait dépressif survient sur une personnalité introvertie, schizoïde ou lorsque le tableau dépressif est marqué par l'irritabilité, l'hostilité. De même, le désinvestissement affectif du déprimé et ses difficultés relationnelles peuvent évoquer les perturbations interrelationnelles du psychotique, liées à la froideur, au déficit, à la méfiance ou au délire.

L'akinésie extrapyramidale provoquée par les neuroleptiques n'est pas un ralentissement psychomoteur dépressif, et l'akathisie ne signe pas une dépression anxieuse. La classique « dépression akinétique » de Van Putten et May semble correspondre plus à une perturbation neurologique, d'autant qu'elle s'améliore sous anticholinergiques, qu'à un authentique trouble de l'humeur [37]. Le diagnostic d'akinésie peut être difficile si elle est la seule manifestation extrapyramidale l'akathisie pose également un problème diagnostique complexe car elle s'accompagne souvent d'affects dépressifs, et est un facteur connu de risque suicidaire. Un syndrome extrapyramidal d'origine neurologique peut aussi s'accompagner d'inquiétude et d'irritabilité. La généralisation de l'usage des antipsychotiques atypiques, dont les effets secondaires neurologiques sont nettement moindres, rend moins aigue cette difficulté diagnostique.

Valeur pronostique :

Les symptômes dépressifs peuvent augurer de la survenue d'un épisode psychotique floride. Mais l'existence d'épisodes dépressifs chez le schizophrène a également été étudiée dans sa dimension pronostique sur le cours évolutif global de la maladie schizophrénique. Un épisode dépressif post-psychotique, qui survient en moyenne trois à cinq mois après la sortie d'une hospitalisation pour épisode psychotique aigu, paraît prédire un taux plus élevé de rechutes psychotiques ou de ré-hospitalisations[23]. La dépression aura une valeur pronostique plus défavorable si

elle apparaît après la disparition de l'épisode schizophrénique aigu plutôt que si elle survient durant l'épisode.

Johnson [13] a montré que le risque de rechute était significativement lié à l'existence d'une dépression dans les trois ans suivant un épisode psychotique aigu, alors qu'il l'est moins pour une dépression qui survient dans l'année suivante (dépression post-schizophrénique au sens restrictif). Mais l'auteur ne différencie pas les épisodes dépressifs isolés et ceux qui, inaugurant une rechute, sont un facteur prodromique de l'accès psychotique.

MECANISMES ETIOPATHOGENIQUES :

Les hypothèses étiopathogéniques sur les troubles dépressifs dans les schizophrénies sont multiples. Divers mécanismes ont été évoqués.

La participation génétique : place respective des troubles thymiques et dissociatifs :

Une participation héréditaire pour la survenue d'un syndrome dépressif dans l'évolution d'une schizophrénie est évoquée. Pour certains auteurs, il existerait une vulnérabilité génétique à la dépression chez le schizophrène, que cette prédisposition endogène corresponde à une comorbidité ou fasse partie intégrante du trouble schizophrénique.

La question la plus débattue est celle des liens génétiques entre les schizophrénies, les maladies maniaco-dépressives et les troubles schizo-affectifs.

Certains auteurs (AT Beck, TJ Crow) plaident pour une psychose unique : il existerait un continuum nosologique et génétique, de gravité croissante, allant de la dépression unipolaire vers la maladie maniaco-dépressive bipolaire, le trouble schizo-affectif, et enfin la schizophrénie [38]. L'existence des troubles schizo-affectifs plaiderait en faveur d'un tel continuum entre troubles de l'humeur et troubles dissociatifs [36]. Pour Crow [5], l'évolution au fil des générations se ferait dans le sens d'une aggravation progressive_ c'est-à-dire des troubles affectifs vers les troubles schizophréniques_ par des mutations spécifiques du gène ou des gènes commun(s) à ces maladies.

Des études familiales montrent que, lorsqu'un proposant est atteint d'un trouble affectif ou d'un trouble schizophrénique, on retrouve une augmentation significative de la prévalence de l'autre trouble dans sa famille.

Da'autres auteurs interprètent plus prudemment ces études familiales et concluent qu'il existe un groupe de troubles affectifs associés à une vulnérabilité à la schizophrénie, et un sous-groupe de schizophrénies associées à un trouble affectif [1]. Pour DeLisi et Hoff [6], l'existence de paires de jumeaux monozygotes dont l'un présente un trouble de l'humeur et l'autre un trouble schizophrénique indiquerait qu'il existe une vulnérabilité génétique commune, la différenciation phénotypique vers l'une ou l'autre pathologie dépendant de facteurs non génétiques.

A l'inverse, d'autres auteurs considèrent que troubles affectifs et troubles schizophréniques sont deux maladies séparées, répondant à des déterminants génétiques différents [29]. Dans cette hypothèse, les troubles « schizo-affectifs » pourraient n'être que le reflet des difficultés diagnostiques que rencontrent les cliniciens pour les classer dans l'une ou l'autre psychose. En faveur de cette position, les études familiales rattachent les troubles schizo-affectifs à prédominance maniaque au spectre des troubles affectifs, et les troubles schizo-affectifs à prédominance dépressive au spectre des troubles schizophréniques [22]. Les résultats d'enquêtes comparant les familles de schizophrènes avec ou sans épisode dépressif vont également dans ce sens. Une étude a montré qu'il n'y a pas plus de troubles affectifs parmi les parents du premier degré d'un schizophrène avec épisode dépressif que parmi ceux d'un schizophrène sans épisode dépressif [10] ce constat n'est pas en faveur d'un continuum de vulnérabilité génétique.

Les positions contemporaines sont issues des désillusions des années 1990 quant à la recherche de gènes de vulnérabilité uniques et spécifiques pour la schizophrénie ou les troubles de l'humeur, en particulier la non-réplication des premières études lors de l'élargissement des échantillons ; il est probable que ces échecs étaient liés à la conviction erronée de l'hérédité par des gènes uniques rares, différents selon les pedigrees. Le modèle admis aujourd'hui est celui d'une hérédité oligogénique, dont les différents gènes de susceptibilité seraient relativement répandus, et dont les combinaisons variables réaliseraient les différents degrés de la vulnérabilité génétique. Dans cette hypothèse, il pourrait s'agir d'une hérédité reposant sur des gènes de psychopathologie non spécifiques qui pourraient être communs aux troubles schizophréniques et aux troubles thymiques [8].

D'autres données soulignent les liens étroits entre les schizophrénies et les troubles thymiques, Le système dopaminergique, en particulier les récepteurs à la Dopamine de type D3 (DRD3), qui interagissent largement avec le système sérotoninergique, pourraient être impliqués non seulement dans les troubles schizophréniques, mais aussi dans les troubles de l'humeur ainsi, l'allèle « 2 » du polymorphisme bal I du DRD3 serait significativement associé aux dépressions récurrentes [7]. L'étude de paires de jumeaux discordants pour la schizophrénie montre que le fait d'avoir un co-jumeau schizophrène augmente le risque de schizophrénie, mais aussi de troubles de l'humeur [21], ce qui souligne l'existence d'un risque génétique croisé entre ces deux types de pathologies.

Autres hypothèses biologiques :

Le rôle dépressogène des neuroleptiques conventionnels a été incriminé : l'halopéridol est le plus cité, probablement en raison de la fréquence de sa prescription. De nombreuses études plaident contre une participation majeure des neuroleptiques dans le déterminisme des épisodes dépressifs chez le schizophrène. Hirsch et al. [11] ont suivi sur un an des schizophrènes traités en double aveugle par fluphénazine retard ou par placebo au décours d'un épisode schizophrénique floride :

75 % des patients sous placebo ont présenté un épisode dysphorique, contre 20% des patients sous neuroleptique retard. Les neuroleptiques auraient donc, à l'inverse des opinions anciennes, un rôle préventif sur l'apparition des symptômes dysphoriques ou dépressifs chez le schizophrène.

Plusieurs études [9, 12, 18] ont montré que, chez les patients qui présentent des symptômes dépressifs durant un épisode psychotique aigu, en règle ceux-ci régressent au fur et à mesure de l'amélioration des symptômes psychotiques, sous traitement neuroleptique [9].

L'étude rétrospective de Planansky et Johnston [27] suggère que l'incidence des états dépressifs chez les psychotiques chroniques n'est pas plus élevée depuis l'avènement des neuroleptiques qu'avant 1952, mais les insuffisances méthodologiques évidentes permettent-elles des conclusions ? Des études [33] ont objectivé l'absence de corrélation entre l'incidence des états dépressifs et la posologie, le taux plasmatique ou céphalorachidien du neuroleptique utilisé.

Enfin, le développement des antipsychotiques atypiques (clozapine et «nouveaux antipsychotiques» tels que la rispéridone ou l'olanzapine) modifie le problème : ces molécules, en effet, pourraient être dotées de propriétés antidépressives propres, parallèlement à leur effet antipsychotique. Cet effet semble avéré pour la clozapine, et bien étayé pour l'olanzapine et la rispéridone [25]. Les études réalisées depuis l'utilisation large des antipsychotiques atypiques confirment leur efficacité sur la symptomatologie dépressive, mais sans qu'il soit possible de trancher définitivement entre un effet antidépresseur propre, dans ces populations de patients schizophrènes, ou d'une action indirecte sur la dépression, par l'intermédiaire de l'amélioration des syndromes positifs et négatifs de la schizophrénie [35].

D'autres facteurs biologiques sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une dépression chez le schizophrène : la prescription de médicaments dépressogènes, la consommation d'alcool ou de toxiques et leur sevrage, des troubles neurologiques ou endocriniens. Enfin, des corrélats biologiques des troubles dépressifs chez les schizophrènes ont été suggérés, comme l'augmentation du ratio ventriculo-cérébral chez les schizophrènes qui ont fait une tentative de suicide par rapport à ceux qui n'en n'ont pas fait [19], ou une augmentation de l'activité MAO plaquettaire chez les schizophrènes déprimés par rapport aux schizophrènes non déprimés ou aux contrôles [32].

Aucune donnée solide ne peut cependant être définitivement retenue dans ce domaine.

Facteurs psychologiques :

Ils interviennent de façon évidente dans l'apparition des épisodes dépressifs, bien qu'ils soient peu spécifiques : prise de conscience par le patient de la gravité de sa maladie et de son caractère chronique sentiment douloureux des difficultés existentielles, de la désinsertion sociale, des handicaps affectifs et relationnels liés au

processus morbide pessimisme quant à l'avenir [4]. Peut-être pourra-t-on mesurer prochainement les effets de l'important courant de « déstigmatisation » des troubles psychiatriques, et en particulier de la schizophrénie qui se structure en Amérique du Nord_ avec la création de « task force » spécifique_ et commence à apparaître en France.

Facteurs psycho-dynamiques :

Ils ont été largement étudiés. Un mécanisme de deuil du délire est évoqué pour expliquer que les épisodes dépressifs surviennent fréquemment de façon « post-psychotique », après que la thérapeutique a effacé, partiellement ou totalement, la production délirante. La régression du délire est assimilée à une perte d'objet, c'est l'abandon d'une forme de relation au monde extérieur, qui, quoique délirante et projective, a le mérite d'exister et de s'opposer au désinvestissement global du schizophrène.

Le délire est également interprété comme un moyen de défense contre l'angoisse psychotique ; il apparaît lorsque l'angoisse de néantisation, de perte des limites du soi devient trop importante. La perte du délire correspond donc à l'abandon de cette défense, avec la menace d'un retour du bouleversement psychotique antérieur [28]. Pour certains auteurs, le délire est également un moyen de défense contre la dépression ; la constatation que les symptômes négatifs chez les schizophrènes déprimés plaide en faveur de cette hypothèse [20].

Les théories de Mélanie Klein sur la dépression chez le psychotique font référence aux deux positions qu'elle a décrites dans la petite enfance : la position schizo-paranoïde, caractérisée par le clivage entre bon et mauvais objet, évolue vers la position dépressive, où l'enfant rapporte à un même ensemble les aspects de bons et mauvais objets. Chez l'adulte psychotique, le vécu persécutif, marqué par un sentiment d'agression venue de l'extérieur, céderait la place, selon le même mouvement évolutif, à un vécu dépressif d'auto-agression.

Chapitre04 :

Prise en charge de la comorbidité : schizophrénie et dépression

La dépression est fréquente chez les patients schizophrènes (7 à 75 %), à l'origine d'un handicap fonctionnel. Elle est de plus associée à une augmentation des rechutes et du risque suicidaire. Une attitude courante consiste en la prescription associée d'antidépresseurs et d'antipsychotiques chez ces patients (11 à 43 %). L'existence d'interactions métaboliques et pharmacocinétiques entre antidépresseurs et antipsychotiques mérite d'être connue. Pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive chez le patient schizophrène, les échelles non spécifiques sont les plus utilisées (HDRS, BDI, MADRS), et ce malgré l'existence d'échelles spécifiques permettant la distinction entre les signes négatifs et dépressifs (CDS, PDS). L'effet d'un antidépresseur chez le patient schizophrène présentant une symptomatologie dépressive n'a fait l'objet que de peu d'études contrôlées comprenant un groupe placebo, études pourtant nécessaires en l'absence de traitement de référence. Une méta-analyse récente a montré que l'effet bénéfique des antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou autres) chez le patient schizophrène présentant une symptomatologie dépressive était démontré, mais seulement avec un faible niveau de confiance. Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la sertraline est la seule molécule à avoir fait l'objet d'études comparatives contrôlées contre placebo.

UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION CHEZ LE PATIENT SCHIZOPHRÈNE

Le rationnel de l'utilisation des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant une symptomatologie dépressive est-il clairement établi ?

Dès 1993, Caroliet al. réalisent une étude préliminaire chez 10 patients présentant essentiellement des troubles paranoïdes (10). Pour ces auteurs, 7 des 10 patients traités par la fluoxétine (20 mg/jour) ont été notablement améliorés, et en particulier la tristesse, le sommeil, les idées suicidaires. L'étude de Kirli et Caliskan comparant la sertraline (50 mg/jour) à l'imipramine (150 mg/jour) dans la dépression post-psychotique a fait date (20). L'étude réalisée en double aveugle et groupes parallèles a inclus 40 patients. Les échelles de Simpson-Angus (SAS) et l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS) ont été utilisées pour discriminer les symptômes dépressifs, les effets extrapyramidaux des antipsychotiques, et les symptômes négatifs. L'évaluation à 5 semaines sur l'échelle d'Hamilton et la CGI a montré une diminution significative (fixée à une diminution des scores de 50 %) des symptômes dépressifs sur l'échelle d'Hamilton pour les deux molécules, et il n'existait pas de différence significative entre les deux molécules en termes de d'efficacité. Toutefois, l'absence de groupe placebo n'autorise pas à conclure formellement à l'efficacité de ces 2 molécules (20).

Afin de lever cette ambiguïté, une revue récente a été publiée sur l'ensemble des publications réalisées entre 1976 et 2000 concernant l'utilisation des antidépresseurs chez le patient schizophrène ou schizo-affectif présentant une symptomatologie dépressive (42). Seules les études randomisées et contrôlées ont été retenues dans cette revue, soient 11 études au total. Aucune ne comprenait plus de 30 sujets par groupe. En raison de l'hétérogénéité des critères d'évaluation et des renseignements fournis dans les publications, 2 méta-analyses différentes ont été effectuées. La première porte sur un critère de jugement qualitatif (la guérison) disponible dans 5 études, la seconde sur un critère quantitatif, le score total de la HDRS, disponible dans 6 études. En revanche, les effets indésirables n'ont pas pu être analysés, de même que la qualité de vie ou les conséquences socio-économiques. Concernant l'évolution favorable du syndrome dépressif, la revue a porté sur 5 études (16, 18, 27, 32, 36) incluant 209 patients au total. Elle montre un effet bénéfique significatif des antidépresseurs [différence - 0,26 (95 % CI = - 0,42, - 0,10)]. Cela signifie que la proportion de patients améliorés dans le groupe traité était supérieure de 26 % à celle sous placebo et correspond à un nombre théorique de patients à traiter de 4 pour obtenir un succès. Concernant le score total de la HDRS à la fin de l'étude, la revue a porté sur 6 études (11, 17, 21, 27, 36, 39) incluant au total 267 patients. Cette méta-analyse montre un effet positif significatif du traitement antidépresseur en comparaison du placebo sur ce critère. La différence était de - 0,29 (95 % CI = - 0,55, - 0,04), $p < 0,02$ (effet fixe).

Cependant, cette différence n'était plus significative ($p = 0,2$) lorsque l'analyse était réalisée en « random effet ». Aucun des éléments observés n'était en faveur de l'aggravation, sous l'effet des antidépresseurs, des symptômes psychotiques des patients inclus dans ces études. Depuis cette revue, seule une étude en double aveugle contre placebo a été publiée. Addington et al. (2) ont évalué chez 48 patients schizophrènes en rémission présentant les critères diagnostiques d'épisode dépressif majeur, l'effet de la sertraline (50 mg pouvant être augmentés à 100 mg/j après 4 semaines en cas d'efficacité insuffisante) sur les symptômes dépressifs dans un essai en double aveugle contre placebo. Une période initiale de 7 jours sous traitement anticholinergique et excluant les répondeurs était observée avant la randomisation. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes, possiblement en raison de l'importance de l'effet placebo (50 %) et d'un manque de puissance de l'étude. Au total, le faible nombre d'études et de patients, la qualité inégale des études expliquée par leur ancienneté et le possible biais de publication (conduisant à la publication uniquement des études positives) nous amènent à conclure que la preuve de l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des syndromes dépressifs chez le patient schizophrène est établie, mais avec toutefois un faible niveau de confiance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE ANTIDÉPRESSEURS ET ANTIPSYCHOTIQUES

Le cytochrome P450 (CYP450) est largement impliqué dans la biotransformation des psychotropes, les isoenzymes les plus concernés étant le CYP1A2, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP3A4 (31). L'évaluation individuelle de l'activité des cytochromes P450 afin de choisir la dose initiale de traitement adéquate et d'éviter des interactions médicamenteuses cliniquement significatives est un concept séduisant mais difficile à mettre en oeuvre en pratique. Elle est actuellement limitée au CYP2D6, dont l'activité est génétiquement déterminée. Les antipsychotiques sont largement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 dont l'isoenzyme CYP2D6. Il en résulte de fréquentes interactions pharmacocinétiques lorsqu'ils sont administrés avec d'autres médicaments. De plus, de nombreux antipsychotiques génèrent des métabolites actifs qui peuvent contribuer à l'effet thérapeutique ou aux effets indésirables de la molécule mère (13). Les antidépresseurs tricycliques comme la nortriptyline peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de chlorpromazine, par inhibition du CYP450. De manière réciproque, les antipsychotiques comme la perphénazine, la chlorpromazine et l'halopéridol sont connus pour augmenter les concentrations de certains antidépresseurs, par inhibition d'isoenzymes du cytochrome P450 dont le CYP2D6 (24, 28). La plupart des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) inhibent un ou plusieurs isoenzymes du CYP450. L'effet est plus marqué avec le CYP1A2 pour la fluvoxamine et la fluoxétine, avec le CYP2C19 pour la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline, avec le CYP2D6 pour la paroxétine, la fluoxétine et la sertraline, avec le CYP3A4 pour la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline (41). Dès 1993, Rothschild

et al. observent, lors de l'évaluation de l'efficacité de l'association fluoxétine/perphénazine dans la dépression psychotique, une augmentation des concentrations plasmatiques de perphénazine par l'ISRS (34). Les effets extrapyramidaux ne sont cependant pas plus fréquents que lors de l'association antidépresseur tricyclique/ antipsychotique. En revanche, l'étude de Lee et al. montre que la sertraline est bien tolérée en association avec l'halopéridol et qu'elle affecte peu sa pharmacocinétique

(23). Silver et al. observent, dans une étude sur des patients schizophrènes, que la fluvoxamine augmente les concentrations sanguines des antipsychotiques, encore que la signification clinique ne soit pas établie (35). Ils attirent l'attention sur les risques d'effets indésirables d'une telle interaction, surtout avec la clozapine qui s'avère toxique à forte concentration. Il leur semble cependant peu probable que ces concentrations plus élevées d'antipsychotiques expliquent à elles seules l'amélioration observée sur les symptômes négatifs. Lund et al. tentent au contraire d'expliquer l'efficacité des antidépresseurs par cette seule interaction

pharmacocinétique (25). L'augmentation des concentrations d'antipsychotiques suffirait à améliorer les symptômes négatifs et dépressifs. Ce point reste donc débattu et devrait faire l'objet d'études spécifiques dans l'avenir.

PRATIQUES ET RECOMMANDATIONS

Une enquête de 2001 (38) s'attache aux pratiques médicales aux États-Unis en termes de reconnaissance et de prise en charge de la dépression dans la schizophrénie. L'association antipsychotique/antidépresseur concernerait 38 % des patients hospitalisés et 43 % des patients ambulatoires aux États-Unis, et ces chiffres seraient supérieurs à ceux observés dans d'autres pays. En France, une conférence de consensus de l'ANDEM en 1994 sur les psychoses schizophréniques était assez réticente vis-à-vis de l'association antipsychotique/antidépresseur (5). Les antidépresseurs n'étaient préconisés ni dans les symptomatologies dépressives où une aggravation des symptômes positifs était même crainte, ni dans les schizophrénies chroniques déficitaires où un antipsychotique désinhibiteur était préféré à cette combinaison. Les pourcentages d'utilisation en pratique courante d'une association antipsychotique/antidépresseur chez des patients schizophrènes en ambulatoire seraient de 25 à 40 % en France. Les recommandations au Québec sont plus favorables aux antidépresseurs. Ils sont indiqués en première intention à faible dose en cas de symptômes dépressifs, et en troisième intention à faible dose en cas de symptômes négatifs persistants, avec une préférence pour les ISRS dans les deux cas. Les recommandations soulignent la nécessité de surveiller les interactions médicamenteuses et le risque d'une augmentation des concentrations d'antipsychotiques entraînant une majoration des effets extrapyramidaux ou une accentuation, voire l'apparition de dyskinésies tardives. Au Canada, Lam et al. (22) dans une enquête portant sur 1 552 patients schizophrènes suivis dans une métropole canadienne, ont observé que 11,6 % d'entre eux prenaient un traitement antidépresseur.

De manière générale, les psychiatres utilisent les antidépresseurs de façon plus large et plus confiante chez les schizophrènes depuis l'apparition des ISRS et autres nouveaux antidépresseurs. À ce jour, beaucoup de travaux préliminaires ont été réalisés dans le but d'évaluer l'effet des antidépresseurs sur la symptomatologie dépressive survenant chez le patient schizophrène. Les résultats peu robustes s'expliquent par des méthodologies disparates, de faibles échantillons de patients, des molécules hétérogènes et peut-être des études d'une durée trop courte pour évaluer véritablement un effet antidépresseur. Les évaluations interviennent entre 4 et 12 semaines après le début du traitement (avec une médiane à 6 semaines). L'analyse des études contrôlées comportant un groupe placebo, seules études pouvant emporter la conviction compte tenu de l'absence de molécule de référence, montre que les antidépresseurs (tricycliques ou ISRS) sont efficaces (avec toutefois un niveau modéré de confiance) dans le traitement des épisodes dépressifs chez le patient schizophrène. L'avantage des ISRS sur les tricycliques en termes de survenue d'effets secondaires, engage à prescrire les ISRS en première intention. Toutefois, il faut ici

noter qu'une seule molécule, la sertraline, a fait l'objet d'études contrôlées en double aveugle contre placebo. Une étude était négative mais non conclusive en raison d'une puissance insuffisante (2), alors qu'une autre étude était positive (27).

Prise en charge ; CONCLUSION

Au total, l'adjonction d'un traitement antidépresseur dans le traitement d'un patient schizophrène doit être une décision prudente qui prend en compte plusieurs éléments parmi eux, le tableau clinique et notamment le type de dépression du patient. S'il est licite de proposer un traitement antidépresseur dans les dépressions post-psychotiques à proprement parler (type C et D), il paraît plus opportun, dans un premier temps, de changer le traitement antipsychotique dans les dépressions survenant chez un patient mal équilibré (type E), particulièrement s'il s'agit de remplacer un antipsychotique conventionnel par un antipsychotique atypique. Avant d'initier un traitement antidépresseur il conviendra d'éliminer soigneusement toute cause toxique (consommation chronique ou sevrage) et de penser aux effets iatrogènes de certains psychotropes habituellement utilisés dans la schizophrénie (akinésie des neuroleptiques, sédation entraînée par les anxiolytiques). Bien que les études portant sur ce sujet restent isolées, l'utilisation d'un ISRS en première intention semble être un choix parmi les mieux documentés quant à son efficacité et sa sécurité d'emploi. Enfin, les interactions entre antipsychotiques et antidépresseurs nécessitent une vigilance clinique accrue, à la recherche de surdosage et d'effets secondaires. Il peut être judicieux, pour certains antipsychotiques et dans le cas d'antidépresseurs tricycliques, de s'aider de dosages sériques réguliers lors de l'instauration du traitement.

CONCLUSION :

La fréquence des états dépressifs chez le schizophrène impose des recherches pour en élucider les mécanismes étiopathogéniques et préciser les modalités thérapeutiques qu'il faut leur opposer. L'utilisation de thérapeutiques efficaces dans les psychoses depuis 1952 a modifié leur allure évolutive, fragmentant leur cours et leur imprimant une nouvelle cyclicité : le diagnostic de formes dysthymiques risque ainsi d'être porté en excès, reposant plus sur l'aspect cyclique intermittent que sur un réel trouble de l'humeur.

Après l'apparition des neuroleptiques conventionnels, les états dépressifs auraient été plus fréquemment observés dans l'évolution des psychoses : s'agit-il d'un meilleur repérage de la dépression chez les schizophrènes ? Existe-t-il un rôle dépressogène des neuroleptiques ? Ces questions sont moins cruciales que depuis l'utilisation des antipsychotiques atypiques, qui agissent probablement directement sur la symptomatologie dépressive grâce à un effet antidépresseur propre, lié à leurs propriétés sérotoninergiques.

Les classifications nosographiques dans le domaine des psychoses sont en évolution : la place des troubles schizo-affectifs est incertaine ; la question de l'existence d'un sous-groupe de schizophrènes qui présenteraient plus volontiers des épisodes dépressifs n'est pas résolue. Les bases biologiques, « endogènes », de la dépression du psychotique ne sont du tout claires : se rattachent-elles à celles de la schizophrénie ? A celles de la dépression ? Et de quelle manière ?

A ces interrogations étiologiques s'ajoutent les difficultés thérapeutiques. L'option du « respect de la dépression », c'est-à-dire l'abstention thérapeutique, ne peut se défendre. Lorsque le traitement antipsychotique laisse émerger un syndrome dépressif, la mise en place d'un traitement chimiothérapeutique adapté se fait plus facilement désormais par l'adjonction d'un antidépresseur, même si certains antidépresseurs (tricycliques, IMAO) pourraient favoriser la réémergence de la symptomatologie psychotique. L'importance du risque suicidaire est en faveur d'une telle adjonction d'antidépresseurs, si nécessaire, chez les schizophrènes déprimés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. BARON A, GRUN RS. Schizophrenia and affective disorders are they genetically linked ? Br J Psychiatry, 1991, 159 : 267-270.
2. BARTELS SJ, DRAKE DR. Depressive symptoms in schizophrenia : comprehensive differential diagnosis. Compr Psychiatry, 1989, 29 : 467-483.
3. BARTELS SJ, DRAKE DR, MCHUGOGJ. Alcohol abuse, depression and suicidal behavior in schizophrenia. Am J Psychiatry, 1992, 149 : 394-395.
5. Crow TJ. The question of a genetic continuum for schizophrenia and affective disorder. In : Le DeLisi. Depression in schizophrenia. Washington DC, Am psychiatric Press, 1990 : 79, 98.
6. DeLisi Le, HOFF AL. Genetic marker studies in schizophrenia and affective disorder : isotherbiological evidence for a continuum of the clinical syndromes. In : LE DeLisi. Depression in schizophrenia. Washington DC, Am psychiatric Press, 1990 : 99- 140.
7. DIKEOS DG, PAPANIMITRIOU GN, AVRAMOPOULOS D et al. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. Psychiatr Genet, 1999, 9 : 189-195.
8. GERSHON es. Bipolar illness and schizophrenia as allelic diseases : implications for the future. Biol Psychiatry, 2000, 47 : 240-244.
9. GREEN MF, NUECHTRELEIN KH, VENTURA J, MINTZ J. The temporal relationship between depressive and psychotic symptoms in recent onset schizophrenia. Am J Psychiatry, 1990, 147 : 179- 182.
10. GUZE SB, CLONINGER R, MARTIN RL et al. A fellow and family study of schizophrenia. ArchGen Psychiat, 1983, 40 : 1273- 1276.
11. HIRSCH SR, SAIND R, ROHDE PD et al. Out patient maintenance of chronic schizophrenic patients with long acting fluphenazine. Br Med J, 1973, 192 : 633-637.
12. HOUSE A, BOSTOCK J, COOPER J. Depressive syndromes in the year following onset on a first schizophrenic illness. Br J Psychiatry, 1987, 151 : 773-779.
13. JOHNSON DAW. The significance of depression in the prediction of relapse in chronic schizophrenia. Br J Psychiat, 1988, 152 : 320-323.
14. KENDLERKS, HAYS P. Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. ArchGen Psychiat, 1983, 40 : 951- 955.
15. KNIGHT A, HIRSCH SR. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia. ArchGen Psychiat, 1981, 38 : 806- 511.
16. LANCON C. Dépression et schizophrénie. In : PM Lorca. Les psychoses. John Libbey, 2000 : 27-38.
17. LEFF J. Depressive symptoms in the course of schizophrenia. In : LE DeLisi. Depression in schizophrenia. Washington DC, Am Psychiatric Press, 1990 : 1-24.

18. LEFF J, TRESS K, EDWARDS B. The clinical course of depressive symptoms in schizophrenia. Schizophr Res, 1988, 1 : 25-30.
21. LYONS MJ
22. Renaud de Beaurepaire
Aghajanian GK et coll.
Lysergic acid diethylamide and serotonin : direct actions on serotonin-containing neurons in rat brain. Life Sci 1972 ; 11 : 612-622.
- Andreasen NC et coll.
Hypofrontality in schizophrenia : distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. Lancet 1997 ; 349 : 1730-1734.
- Arora RC, Meltzer HY.
Serotonin₂ (5-HT₂) receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. J Neural Transm 1991 ; 85 : 19-29.
- Axelsson R et coll.
Effects of amperozide in schizophrenia. Psychopharmacology 1991 ; 104 : 287-292.
23. ADDINGTON D, ADDINGTON J, MATICKA-TYNDALE E et al Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res 1992 ; 6 : 210-08.
24. ADDINGTON D, ADDINGTON J, PATTEN S et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2002 ; 22 (1) : 20-5.
25. ADDINGTON D, ADDINGTON J, SCHISSEL B. A depression rating scale for schizophrenics. Schizophr Res 1990 ; 3 : 247-51.
26. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic Criteria from DSM IV, 1994.
27. ANDEM. Recommendations sur les psychoses schizophréniques, 1994.
28. Encéphale 2012, 2006
29. DSM5