



HAL
open science

L'évolution des essais cliniques de phase 2: “ les preuves de concept ” en schizophrénie

Céline Frisch

► **To cite this version:**

Céline Frisch. L'évolution des essais cliniques de phase 2: “ les preuves de concept ” en schizophrénie. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01731804

HAL Id: hal-01731804

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731804>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 24 septembre 2014, sur un sujet dédié à :

**L'évolution des essais cliniques de phase 2 : « les preuves
de concept » en schizophrénie**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Céline FRISCH

Née le 10 mai 1989

Membres du Jury

Président :	Pr Isabelle LARTAUD,	Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	Dr Françoise TONNER,	Laboratoires Pierre Fabre
Juges :	Dr Anne MAHEUT-BOSSER,	Faculté de Pharmacie de Nancy
	Dr François DUPUIS,	Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 24 septembre 2014, sur un sujet dédié à :

**L'évolution des essais cliniques de phase 2 : « les preuves
de concept » en schizophrénie**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Céline FRISCH

Née le 10 mai 1989

Membres du Jury

Président :	Pr Isabelle LARTAUD,	Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	Dr Françoise TONNER,	Laboratoires Pierre Fabre
Juges :	Dr Anne MAHEUT-BOSSER,	Faculté de Pharmacie de Nancy
	Dr François DUPUIS,	Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

*A Madame Isabelle Lartaud
Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy,
pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce Jury,
pour votre disponibilité, et la réactivité dont vous avez fait preuve,
pour votre enseignement et votre gentillesse,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.*

*A Madame Françoise Tonner
Directeur de programmes cliniques aux Laboratoires Pierre Fabre,
pour avoir accepté de diriger cette thèse,
pour vos conseils avisés et votre soutien indéfectible
veuillez croire en ma profonde reconnaissance.*

*A Madame Anne Maheut-Bosser
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse
veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

*A Monsieur François Dupuis,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse
veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance.*

*A l'ensemble de l'équipe des opérations cliniques internationales des Laboratoires Pierre Fabre
pour votre accueil au sein du service durant ces 6 mois de stage,
pour m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience,
pour votre soutien et vos encouragements,
vous trouverez dans ce mémoire toute ma gratitude.*

*Les quelques lignes de remerciements suivantes sont dénouées de toute notion de rigueur
que peuvent représenter un travail de thèse afin que chaque personne puisse recevoir ma
plus sincère reconnaissance, avec les mots et le style qui me caractérisent.*

A mes parents

*Ce mémoire est pour moi la plus belle occasion
de vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi,
votre soutien et vos encouragements,
m'ont guidé tout au long de mes études,
dans les bons moments comme dans les plus difficiles.*

*Les mots me manquent pour vous exprimer
tout l'amour et toute la reconnaissance que je vous porte.*

*C'est vers vous que je veux me tourner
alors que je m'apprête à écrire une nouvelle page de ma vie,
sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible,
je vous dois ce bonheur qui est le mien aujourd'hui.*

A ma petite sœur

*Tu n'imagines pas à quel point je suis fière de toi
tu es et resteras la sœur dont j'ai toujours rêvé.*

Celle sur qui je pourrai toujours compter.

*Je serai toujours là pour toi
quel que soit l'endroit où la vie me guidera.*

A mon petit frère

*Mon petit rayon de soleil,
toujours là pour me faire sourire, ta présence et ton affection
ont été des points clés à la réussite de mes études et à mon équilibre.*

A Julien, le coloc', le grand frère

M'avoir supporté pendant ces six années de colocation, n'a pas été chose aisée.

*Merci d'avoir été toujours là, de m'avoir soutenue,
de m'avoir mis les claques dont j'avais besoin
la vie qui s'annonce pour toi ne sera que de plus en plus belle*

A mes grands parents

*J'aurai tellement voulu vous voir ici aujourd'hui,
vous me manquez énormément,
j'espère de tout mon cœur que de la haut vous êtes fier de moi,*

recevez ce mémoire en guise de remerciement et témoignage de mon amour éternel.

A Chantal et Albert

*Merci d'avoir été mes parents de substitution,
pendant cette aventure toulousaine.
Vos bons petits plats et votre générosité,
m'auront permis de trouver le réconfort dont j'avais besoin.*

*A toute ma famille,
et amis de la famille pour votre soutien inébranlable.*

A Ma Mathilde

*Tu es l'Amie qui me soutien jour après jour,
avec qui je partage tous les moments de ma vie.
Tu es et resteras « ma douce princesse ».*

A mon autre Mathilde

*Tu as toujours été la pour moi.
Un grand merci pour tous ces moments magiques.*

A mon lolo,

Pour ta bonne humeur et nos jolis moments de complicité.

A Marie, Cécile, Nicolas, Alex, et Eddy Doudy

*Nous sommes partis ensemble dans cette belle aventure,
nous avons tout partagé,
les rires et les larmes, les coups de blues, les coups de folie et les départs.
Vous m'avez offert une amitié sans faille,
nos moments partagés sont gravés à jamais dans ma mémoire.
Les plus beaux restent encore à venir.
Je serai toujours là pour vous.*

A Adeline, Viannez et Yvan : mes toulousains

*Adeline merci d'avoir fait le premier pas ce jour là,
et de m'avoir présenté ces deux petits choux.
Vous avez fait de cette aventure un émerveillement.*

Et à tous ceux qui ont fait de ces 6 années de fac un souvenir inoubliable...

A La mémoire de Suzanne et Jean,

L'évolution des essais
cliniques de phase II :

« les preuves de concept »
en schizophrénie

Sommaire

INTRODUCTION.....	9
I. PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE	11
A. Historique	11
B. Epidémiologie	12
C. Sémiologie	13
1) Symptomatologie	13
a. Symptômes positifs	15
b. Symptômes négatifs.....	16
c. La désorganisation.....	17
d. Symptômes cognitifs	18
2) Les différentes phases de la maladie	20
3) Critères diagnostiques.....	22
a. CIM 10 ¹⁴	23
b. DSM-IV-TR ⁶	24
4) Formes cliniques de la schizophrénie.....	25
D. Etiologie	27
II. EVOLUTION DE LA RECHERCHE.....	31
A. Les neuroleptiques	32
1) Historique des neuroleptiques	32
2) Définition des neuroleptiques	35
a. Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou classiques.	35
• Les phénothiazines	36
• Les butyrophénones.....	36
• Les benzamides	37
• D'autres composés tricycliques	37

b.	Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération	37
•	Les dibenzodiazépines : clozapine, olanzapine, quétiapine.....	38
•	Les benzisoxasoles : rispéridone.....	38
•	Les imidazolidinones : sertindole (figure 10).....	38
3)	Neuroleptiques et récepteurs	42
a.	Système dopaminergique.....	42
b.	Système sérotoninergique.....	46
c.	Système noradrénergique	47
d.	Système cholinergique	48
e.	Système histaminergique	49
f.	Systèmes glutamatergique et gabaergique	49
4)	Les effets indésirables.....	53
a.	Neurologiques.....	53
b.	Métaboliques.....	54
c.	Endocriniens	55
d.	Psychiques et cognitifs.....	56
e.	Cardiaques.....	56
f.	Neurovégétatifs.....	56
g.	Hématologiques	56
h.	Le syndrome malin des neuroleptiques	57
i.	Autres	57
5)	Comparaison des neuroleptiques (HAS 2012).....	61
a.	Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des antipsychotiques de 1° et de 2° générations.	61
b.	Comparaison des antipsychotiques atypiques oraux entre eux	62
c.	Recommandations internationales : NICE / PORT	63
6)	Place des antipsychotiques sur le marché mondial	64
B.	Les autres traitements biologiques et psychologiques	66
1)	L'électroconvulsivothérapie	66

2) La stimulation magnétique transcranienne	67
3) Les psychothérapies	68
4) Les prises en charge psychosociales	69
5) La remédiation cognitive	69
III. Essais cliniques de phase II : Preuve de concept.....	72
A. Place de la France dans la recherche clinique internationale - rapport du LEEM 2012	
72	
B. Preuve de concept	75
1) Définition	75
2) Position	77
3) Design d'une étude	79
a. Plans d'expérience	79
b. La randomisation.....	80
c. Le placebo	81
d. Profils études / patients schizophrènes	83
C. Evaluation de l'effet du traitement sur les symptômes de la schizophrénie dans les études cliniques	86
1) Les symptômes positifs	86
2) Les troubles cognitifs.....	87
a. Les échelles d'évaluation	87
• BACS	88
• CogState	89
• CANTAB	89
• SCORS	89
• UPSA	89
• MCCB	90
• Bilan des instruments de mesures.....	93
b. Design des essais	95

• Le projet MATRICS	95
• Recommandations de l'agence européenne du médicament	99
c. Les neurosciences cognitives.....	101
3) Evaluation des symptômes négatifs	103
a. Les échelles d'évaluation	103
• PANSS.....	103
• SANS	105
• NSA	105
• BNSS	105
• CAINS.....	105
b. Design des essais	107
• Consensus : NIMH-MATRICES-ISCTM.....	107
• Recommandations de l'agence européenne du médicament	111
D. Les preuves de concept en schizophrénie de 2003 à 2014	113
1) Méthodologie de travail	113
2) Design des études.....	115
a. POC ciblées sur les troubles cognitifs	115
b. POC ciblées sur les symptômes négatifs	116
c. POC ciblées sur l'ensemble des symptômes.....	117
3) Synthèse et critiques	118
Conclusion	121
Bibliographie	123
Glossaire.....	131
Annexes.....	135

Table des tableaux

Tableau I Symptomatologie schizophrénique ²	14
Tableau II Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique. ¹⁸	27
Tableau III Approche dimensionnelle de l'étiologie de la schizophrénie. ¹⁷	30
Tableau IV Présentation et indications des neuroleptiques (non exhaustif) ⁵	39
Tableau V Affinité (Ki, nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux. ³ ...	51
Tableau VI Conséquences du blocage de différent récepteurs ^{39 40}	52
Tableau VII Effets indésirables : définitions, fréquences et molécules impliqués. ^{5 47}	59
Tableau VIII Place des antipsychotiques sur le marché mondial	64
Tableau IX Efficacité de la rTMS dans le traitement des hallucinations auditives résistantes au traitement médicamenteux. ⁷	68
Tableau X : Analyse de 559 études dans l'Enquête 2012 du LEEM en fonction des phases et de l'aire thérapeutique. ⁶³	73
Tableau XI Evolution des essais cliniques de phase II/III entre 2010 et 2012 ⁶³	74
Tableau XII Preuve de concept : rôles et importances ⁶⁴	76
Tableau XIII les quatre phases d'études cliniques.	78
Tableau XIV The MCCB includes ten tests that assess seven cognitive domains. ⁷⁶	92
Tableau XV Bilan des instruments de mesures utilisés selon les domaines cognitifs et de leur fréquence d'utilisation. ⁵⁵	94
Tableau XVI Recommended modifications of original FDA-NIMH-MATRICES Guidelines.....	96
Tableau XVII Modification des recommandations de 2005. Version résumée en Français. ..	96
Tableau XVIII Bilan des recommandations idéales pour la conception d'un essai dans les troubles cognitifs.	100
Tableau XIX Echelle PANSS	104
Tableau XX Comparatif des échelles d'évaluation dans les symptômes négatifs ⁹⁰	106
Tableau XXI Bilan 2006/2011 des consensus sur l'évaluation des symptômes négatifs. ^{98 99}	109
Tableau XXII Bilan des recommandations idéales pour la conception d'un essai dans les symptômes négatifs.	112
Tableau XXIII Méthodologie de recherche pour l'analyse des POC de 2003 à 2014	114
Tableau XXIV Bilan critères d'évaluation : POC sur les troubles cognitifs.....	115
Tableau XXV Bilan critères d'évaluation : POC sur les symptômes négatifs.....	116
Tableau XXVI Bilan critères d'évaluation : POC sur l'ensemble des symptômes schizophréniques	117
Tableau XXVII Synthèse POC 2003-2014	120

Table des figures

Figure 1 Représentation de l'évolution des symptômes schizophréniques	20
Figure 2 Les premières prémices de la schizophrénie. ¹⁰	21
Figure 3 Représentation du système bio-psycho-social. ²³	30
Figure 4 Les phénothiazines.....	36
Figure 5 Halopéridol	36
Figure 6 Les benzamides	37
Figure 7 Les thioxanthènes	37
Figure 9 Les benzisoxasoles : la rispéridone	38
Figure 10 Les imidazolidinones : le sertindole	38
Figure 8 Les dibenzodiazépines : la clozapine	38
Figure 11 Prise de poids sous antipsychotiques chez des patients naïfs. ⁴¹	55
Figure 12 Marché mondial des antipsychotiques	65
Figure 13 Principe du plan expérimental : parallèle	79
Figure 14 Principe du plan expérimental : Cross Over.....	80
Figure 15 Design d'essais utilisés dans les essais terminés et en cours.....	98

Abréviations

AP	Antipsychotiques
APG	Antipsychotiques (neuroleptiques) de première génération
ASG	Antipsychotiques (neuroleptiques) de seconde génération
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
BNSS	Brief Negative Symptom Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CAINS	Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CIAS	Cognitive impairment associated with schizophrenia
CIM 10	Classification Internationale des Maladies
CNTRICS	Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia.
CPT-AX	Continuous Performance Test-AX Version
ECT	L'électroconvulsivothérapie
EEG	L'électroencéphalographie
ERP	L'event-related potentials
DSM-IV-TR	Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentales quatrièmes éditions, de l'association américaine de psychiatrie (diagnostic and statistical manual of mental disorders)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
ICD-10	International Classification of Diseases
IRMf	L'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MATRICS	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MCCB	MATRICS consensus cognitif battery
MEG	La Magnétoencéphalographie
NIMH	National Institute of Mental Health (US)
NSA	Negative Symptom Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PANSS	Positive and negative syndrome scale
PGIC	Patient Global Impression of Change
PSP	Personal and Social Performance
Rtms	La stimulation magnétique transcranienne
R D1, D2, D3	Récepteurs dopaminergiques
R 5-HT2A, 5-HT2C	Récepteurs sérotoninergiques
R α 1	Récepteurs alpha adrénergiques
R M	Récepteurs muscariniques
R H1	Récepteurs histaminergiques
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SCoRs	schizophrenia cognition Rating Scale
UPSA	USCD performance based skills assessment

INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie mentale caractérisée par une dissociation de la personnalité, affectant le rapport du malade à la réalité. Pour la traiter, il faut prendre en compte non seulement les symptômes rapportés par les patients, mais aussi les déficits cognitifs associés qui interviennent de façon importante dans leurs difficultés d'intégration sociale. Les symptômes psychotiques positifs (hallucinations et délires) peuvent fluctuer au cours de la maladie, alors que les symptômes négatifs primaires (désintérêt, repli social, etc...), et le dysfonctionnement cognitif sont relativement constants. C'est sur ces deux dernières composantes de la maladie que portent actuellement la majeure partie des recherches sur la schizophrénie, et que nous développerons.

Les principaux traitements sont les antipsychotiques de première génération aux effets indésirables importants, qui ont montré leurs limites dans les symptômes négatifs et les troubles cognitifs, et les antipsychotiques de seconde génération qui bien qu'efficaces, développent des effets indésirables gênants. L'activité de ces derniers sur les symptômes négatifs est inconstante.

Les études de preuve de concept, sont une étape majeure pour les laboratoires pharmaceutiques, l'intérêt est de tester la pertinence des hypothèses liées à l'activité pharmacologique préclinique d'une nouvelle molécule, d'obtenir des premières données d'efficacité et de tolérance avant de se lancer dans un développement clinique souvent long et coûteux.

Cette thèse a été conçue en parallèle de mes objectifs de stage dans le cadre du Master 2 « Pharmacologie et métiers du médicament » de Toulouse (les objectifs du stage de M2 portaient, eux, sur un tout autre sujet que la schizophrénie). Suite à une discussion avec Mme Tonner, directeur de programmes cliniques aux Laboratoires Pierre Fabre sur le manque actuel d'études et de traitements dans les symptômes négatifs et les troubles cognitifs en schizophrénie, nous avons voulu savoir où en étaient les réflexions à ce sujet.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un état des lieux sur les études de preuve de concept dans la schizophrénie, pour concevoir une méthodologie adéquate à partir des recommandations et des groupes de consensus sur le sujet en se concentrant sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs où les traitements actuels font défaut.

La première partie présentera la pathologie, son historique, la physiopathologie et la symptomatologie clinique. La seconde partie nous permettra de faire un bilan sur les traitements pharmacologiques actuels, de les différencier en fonction de leurs effets sur les

récepteurs, de comparer leurs efficacités et enfin de présenter les traitements biologiques et psychologiques. La troisième partie, cœur de nos recherches développera les études de preuve de concept dans la schizophrénie, en définissant la place de la schizophrénie dans la recherche clinique en France, les différentes batteries de tests utilisées et enfin l'ensemble des consensus et recommandations internationales sur la méthodologie des essais cliniques dans la schizophrénie.

I. PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE

A. Historique

Le terme "schizophrénie" vient du grec "skhizein" = fendre et "phrên" = esprit; il signifie littéralement "esprit fendu".

La première description de la schizophrénie a été faite par Emil Kraepelin en 1899 sous le terme de « dementia praecox » (démence précoce). Il est considéré comme le père de la nosographie* moderne, pour la première fois il regroupe les syndromes suivants : catatonie*, l'hébéphrénie*, et la démence paranoïde*. Pour lui, la classification des troubles mentaux se fait suivant leur évolution. Ainsi, il distingue : la « folie maniaque dépressive » et la « démence précoce ».

Eugen Bleuler introduit en 1908 le terme de schizophrénie. Il y définit la schizophrénie comme : un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou même rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de résolution complète. Il ajoute à la nosographie de la démence précoce de Kraepelin, ce qu'il conçoit comme le support pathogénique de cette maladie : la dislocation des diverses fonctions psychiques. Il propose quatre sous types de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique, catatonique et simple. Ainsi il met en avant la grande diversité des symptômes schizophréniques.¹

Kurt Schneider, psychiatre allemand est le premier à distinguer en 1950 les symptômes de premier rang, qu'il qualifie de « qualitativement anormaux », des symptômes de second rang qui sont eux « quantitativement anormaux » dans la schizophrénie.

Henri Laborit en 1951 fait une découverte fortuite : la chlorpromazine, le premier antipsychotique au monde. Cette molécule, commercialisée sous le nom de Largactil®, est utilisée dans le traitement de la schizophrénie. Il existe actuellement plus de 35 spécialités d'antipsychotiques (AP) commercialisées.

A partir de cette époque, et pour la première fois, on a pu disposer de médicaments actifs et utilisables en traitements prolongés et permettant d'agir au long cours sur l'évolution des psychoses que nous développerons dans la partie 2.^{2 3}

B. Epidémiologie

La schizophrénie fait partie des 10 maladies les plus invalidantes, l'espérance de vie des schizophrènes est réduite de 10 ans par rapport à la population générale. 10 à 15 % des malades meurent par suicide ². La surmortalité est également assujettir à des causes naturelles dont les facteurs de risques sont associés aux troubles pathologiques mais sont aussi iatrogènes, liés à la sédentarité, la surcharge pondérale influencée par les médicaments tout comme les dyslipidémies et les dysrégulations de la glycémie (diabète). De plus le tabagisme, l'abus d'alcool et les toxicomanies influencent les pathologies cardiovasculaires. En ce qui concerne les néoplasies, les résultats restent contradictoires.

En parallèle à cette forte mortalité et co morbidité, cette maladie a un impact important sur l'interprétation socio-économique et affective avec une baisse de productivité (10% seulement des schizophrènes travaillent), une mauvaise qualité de vie, et un handicap relationnel, affectif et social.

La prévalence d'une maladie correspond au nombre de cas pathologiques observés à un moment donné ou sur une période définie, dans une population donnée. Chez les patients schizophrènes elle est comprise entre 0.2 à 2% en fonction des disparités régionales (plus élevée en milieu urbain qu'en milieu rural). Ces variations géographiques s'expliqueraient par des habitudes diagnostiques différentes, des problèmes d'accès aux soins et une approche sociale différente de la maladie mentale.

L'incidence annuelle correspond au nombre de nouveaux cas apparus, elle est d'environ 1 pour 100 000 habitants *en France*.⁴ Selon l'HAS 10 000 nouveaux cas apparaissent chaque année. En France, on recense 400 000 personnes atteintes de schizophrénie.⁵

Les principales caractéristiques socio-démographiques de la schizophrénie sont l'âge, elle apparait principalement chez l'adolescent et le jeune adulte (incidence maximale entre 15 et 35 ans) l'âge modal de début est situé entre 18 et 25 ans chez l'homme et entre 25 et 35 ans chez la femme. Toutefois le sexe ratio est de 1 et le pronostic est meilleur chez la femme que chez l'homme. Elle est observée davantage chez les célibataires, les personnes à bas niveau socio-économique et de faible qualification professionnelle.^{6 7}

C. Sémiologie

1) *Symptomatologie*

La schizophrénie se caractérise par une expression clinique hétérogène. Le tableau clinique de la maladie repose sur quatre dimensions :

- 1) Symptômes positifs « doivent leur nom au fait que les manifestations qui les caractérisent n'appartiennent pas à un comportement ou à un discours considérés comme normaux. » Ils sont plus spécifiques et ils sont donc précieux pour l'établissement du diagnostic. ² Ce sont les plus impressionnants : une paranoïa, une mégalomanie, des idées délirantes invraisemblables et excentriques, et des hallucinations sensorielles (visuelles, olfactives, tactiles ou gustatives) les caractérisent.⁸
- 2) Symptômes négatifs (aboulie*, apathie* et retrait social) « ils correspondent à l'amoindrissement d'une idéation, d'un comportement, ou d'un ressenti considéré comme normaux » ² Les patients s'isolent, présentent une perte d'intérêt, une difficulté à entreprendre des actions et paraissent insensibles au monde extérieur. ⁸
- 3) Désorganisation (troubles du cours de la pensée, incohérence des actions et ambivalence affective). « Elle se manifeste par la destruction du comportement et de la pensée. » ²
- 4) Déficits neurocognitifs (troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives), Cela entraîne une incapacité à planifier des tâches simples source d'handicap majeur dans la vie quotidienne. ⁸

Le diagnostic ne peut être posé qu'après avoir écarté certaines affections organiques, iatrogènes ou toxiques d'expression psychotique et après avoir considéré l'évolution des troubles dans la durée. ⁹

Le tableau I reprend les quatre principales dimensions de la maladie, leur spécificité diagnostique, leur sensibilité au traitement psychotrope et à la remédiation cognitive, et enfin leur valeur pronostique de la maladie.

Tableau I Symptomatologie schizophrénique²

Symptômes	Positifs	Négatifs	Désorganisation	Troubles cognitifs
Description	Délires hallucinations syndrome d'influence	Apathie Aboulie Anhédonie	Troubles du cours de la pensée et du langage maniérisme bizarrerie	Troubles de l'attention de la mémoire des fonctions exécutives de la métacognition et de la cognition sociale
Spécificité diagnostique	+++	+	++	-
Sensibilité au traitement psychotrope	+++	+	-	-
Sensibilité à la remédiation cognitive	+	+	+	+++
Valeur pronostique	+	++	++	+++

a. Symptômes positifs

Les symptômes positifs reposent sur une modification de la perception de soi-même et du monde extérieur pouvant entraîner une forte angoisse associée à un comportement inadéquat.

Les symptômes positifs sont considérés comme des manifestations ajoutées au comportement habituel du patient, ils sont souvent longs à se révéler, leur apparition peut être soudaine ou progressive après une longue période dominée par la présence de signes négatifs. Ce sont eux qui sont responsables des épisodes psychotiques au cours desquels le patient n'arrive plus à distinguer le réel, du fait des idées délirantes.

Les principaux symptômes de la schizophrénie sont définis ci-dessous ² :

Les hallucinations verbales : auditions de voix s'exprimant à la deuxième ou à la troisième personne en l'absence de stimulation sonore, commentant le comportement de la personne en lui donnant des ordres, guidant son comportement

Les hallucinations cénesthésiques : sensations corporelles profondes (sensation d'insectes sous la peau).

Syndromes d'influence : impression de contrôle par autrui ou par une force extérieure

Insertions des pensées : impression que les pensées ont été placées dans la tête par une force extérieure

Diffusion de la pensée : impression que les autres connaissent certaines des pensées propres du sujet

Vol de la pensée : impression que d'autres dérobent activement certaines pensées

Idées délirantes : convictions non fondées sur des faits, ni partagées par le groupe social auquel le sujet appartient

Autres symptômes positifs connus : automatisme mental, hallucinations olfactives, hallucinations psychomotrices, hallucinations visuelles et tactiles, et délires paranoïaque, mégalomaniaque ou de grandeur et enfin de persécution.

b. Symptômes négatifs

On distingue deux grands types de symptômes négatifs, les symptômes primaires qui s'expriment par le désintérêt d'autrui et les symptômes secondaires où le patient se met en retrait pour fuir son persécuteur imaginaire.

Ces symptômes apparaissent le plus tôt dans la maladie. Ils retardent le diagnostic car ils sont souvent confondus avec des manifestations de retrait ou d'isolement souvent observées chez les adolescents ne souffrant d'aucune pathologie et sont également proches des symptômes d'autres troubles psychiatriques tels que la dépression ou la toxicomanie.¹⁰ Lorsqu'ils sont présents, ils sont stables dans le temps et ne sont pas ou peu sensibles aux traitements actuellement disponibles.

Les symptômes négatifs sont définis comme suit ² :

Aboulie* : déficit de la volonté

Anergie* : perte d'énergie

Anhédonie* : perte du plaisir

Apathie* : incapacité à réagir

Apragmatisme* : déficit de la capacité à entreprendre des actions

Désintérêt : absence d'investissement du monde environnant

Froideur affective : restriction de l'expression émotionnelle

Incurie* : incapacité à prendre soin de soi

Retrait social : diminution des échanges interpersonnels

c. La désorganisation

En plus des symptômes négatifs et positifs, des troubles du cours de la pensée et du langage ainsi que des troubles du comportement et de l'affect sont présents, ils sont définis ci dessous ²

Troubles du cours de la pensée et du langage

Agrammatisme* : syntaxe inappropriée

Barrages : arrêts du discours brutaux et injustifiés par le contexte

Discours circonlocutoire : discours circulaire, se dirigeant vers son but par des voies indirectes

Discours allusif : nombreux sous entendus inappropriés

Incohérence du discours, schizophasie* : langage peu ou non compréhensible

Néologismes* : invention de nouveaux mots

Paralogismes* : attribution d'un sens nouveau à des mots existants

Pensée illogique : articulations irrationnelle du discours

Tangentialité : réponses aux questions indirectes ou inappropriées

Troubles du comportement et des affects

Actes insolites : comportement irrationnel

Ambivalence : coexistence de deux intentions opposées

Bizarrie : étrangeté du comportement et des affects

Désorganisation du comportement : incohérence des actions

Désorganisation émotionnelle : rires immotivés, ambivalence affective

Impénétrabilité : inaccessibilité émotionnelle

Maniérisme : gestuelle excessive ou déplacée

Nous ne développerons plus par la suite ce type de symptômes, car au niveau des essais cliniques ils sont souvent intégrés dans les échelles utilisées.

d. Symptômes cognitifs

Les fonctions cognitives recouvrent les capacités à traiter l'information, à acquérir des connaissances et à les utiliser. Elles comprennent la perception, l'attention, les fonctions motrices, la mémoire, les fonctions d'abstraction et de planification et le langage par exemple.

Les troubles cognitifs touchent généralement :

L'attention : capacité à engager et maintenir son attention.

La mémoire : la faculté mnésique d'identifier l'origine d'une action, réalisée par quelqu'un d'autre, par soi même ou la manière dont elle est réalisée.

Les fonctions exécutives : constituent l'activation, l'inhibition et l'organisation d'opérations de pensée en vue de la réalisation d'une tâche.

La métacognition* : la possibilité d'avoir une représentation de nos contenus de pensée ou de nos stratégies mentales.

La cognition sociale : correspond aux capacités cognitives dédiées à nos relations avec autrui, c'est-à-dire l'aptitude à prévoir ou à expliquer le comportement de nos semblables, en leur attribuant des croyances, des souhaits, des intentions et des émotions et en sachant les distinguer des siennes propres.¹¹

Ils entraînent un handicap fonctionnel majeur et orientent le patient vers une désinsertion socioprofessionnelle. Globalement, 85 % des patients ont des perturbations identifiables, qui les situent en dessous des performances de 90 % des sujets sans pathologies.

La prise en charge de ces troubles a évolué au cours du temps, plusieurs personnalités ont voulu en faire prendre conscience :

1893	E.Kraepelin individualise la démence précoce, il le fait sur la base d'une évolution vers une détérioration cognitive.
1911	E Bleuler explique dans un ouvrage que « la démence précoce ou le groupe des schizophrénies » atteste également de l'existence de difficultés cognitives notamment attentionnelles chez ces patients. ¹
1912	Hull mesure la capacité de mémorisation des schizophrènes et montre qu'elle est altérée.

Années 40	On constate que les malades sont particulièrement altérés dans leurs capacités de jugement, d'attention, de concentration, de planification et d'anticipation.
Années 60	Koh explore les troubles de la mémoire des schizophrènes en utilisant les méthodes et les concepts développés par la psychologie cognitive.
Années 70 – 80	Un courant de désinstitutionalisation pousse à faire sortir les patients des structures asilaires. Augmenter l'insertion sociale de personnes atteintes de troubles mentaux est devenue une priorité pour les autorités de santé. Développement de nouveaux programmes de réhabilitation comme par exemple les appartements thérapeutiques. ¹¹
1994	Une méta-analyse des différentes études prospectives conduites au cours du 20 ^e siècle est réalisée. Hegarty conclut que les traitements, en particulier médicamenteux, n'ont que peu modifié le devenir fonctionnel des patients, permettant au plus de passer de 25 % d'évolution favorable à 35 %. ¹²

Les thérapies médicamenteuses et psychologiques se développent alors : les Antipsychotiques ont des effets favorables sur les symptômes positifs caractéristiques des épisodes aiguës, et de possibles effets délétères lors de traitement chronique, ce qui ne fait pas d'eux un traitement adéquat ; en parallèle les neurosciences cognitives progressent : des modèles fonctionnels et des méthodes scientifiques d'exploration (approche expérimentale, neuro-imagerie fonctionnelle) permettent un total renouvellement d'une approche jusqu'alors fondée sur des modèles neuropsychologiques lésionnels. Ces avancées récentes ont produit de nouvelles approches de prise en charge désignées sous le terme générique de remédiation cognitive.

Nombreuses ont été les études qui ont mis en évidence le rôle joué par certains déficits cognitifs spécifiques, dans la production des symptômes schizophréniques. Comprendre ces déficits est nécessaire pour définir les marqueurs spécifiques (pour un but diagnostique), et également pour développer de nouveaux outils thérapeutiques. Nous en discuterons dans la partie 2.

2) Les différentes phases de la maladie

Phase pré morbide : Elle apparaît avant le début de la maladie. Avant de développer la maladie, le patient peut montrer tout un ensemble de symptômes comportementaux, émotionnels et cognitifs qui sont souvent accompagnés de difficultés scolaires, attentionnelles et un fort isolement social. Cette phase apparaît souvent 6 mois avant la première consultation psychiatrique du patient, et peut éclairer sur la pathophysiologie de la vulnérabilité du patient. Elle peut durer une quinzaine d'années, en pratique le jeune adulte fait de moins en moins face aux événements de la vie quotidienne, mais la différence entre les troubles banaux et prodromes reste difficile. Une prise en charge de la maladie la plus précoce possible est nécessaire.

Phase prodromale : Elle correspond à la période entre les premiers changements constatés par la personne elle-même ou par son entourage (perte d'attention et de concentration, perte de motivation et d'énergie, humeur dépressive, troubles du sommeil, irritabilité, retrait social, détérioration du fonctionnement scolaire et professionnel) et les premiers symptômes psychotiques. Les premiers signes prodromiques surviennent à l'adolescence ou à l'âge du jeune adulte. Sa durée est variable, elle va de quelques jours à plusieurs années et peut même parfois être absente. De plus, on retrouve cette phase chez un grand nombre d'individus qui ne vont pas, ensuite, développer d'état pathologique. Cette phase existerait chez 75% des patients schizophrènes. La prise en charge précoce de la maladie est déterminante pour établir un meilleur pronostic.

Phase d'état : Le tableau clinique devient complet, les quatre syndromes sont présent à des degrés variables selon la forme clinique. On observe l'évolution avec l'alternance des épisodes aigus, avec ou sans symptômes résiduels entre les épisodes. ² La figure 1 représente l'évolution des symptômes schizophréniques (d'après Laboratoires Pierre Fabre)

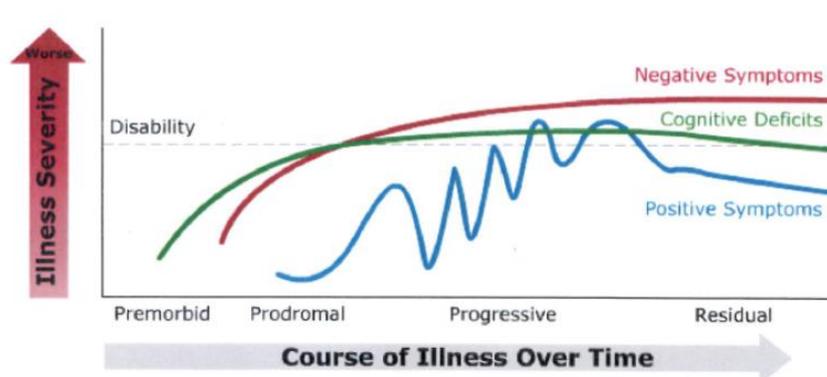


Figure 1 Représentation de l'évolution des symptômes schizophréniques

Dans 70 % des cas de schizophrénie, les symptômes négatifs apparaissent avant l'émergence des symptômes positifs et de 2 à 6 ans avant la première hospitalisation des patients, qui se fait le plus souvent pour un épisode aigu. La figure 2 reprend les différents symptômes schizophréniques et leur pourcentage d'apparition au début de la maladie.

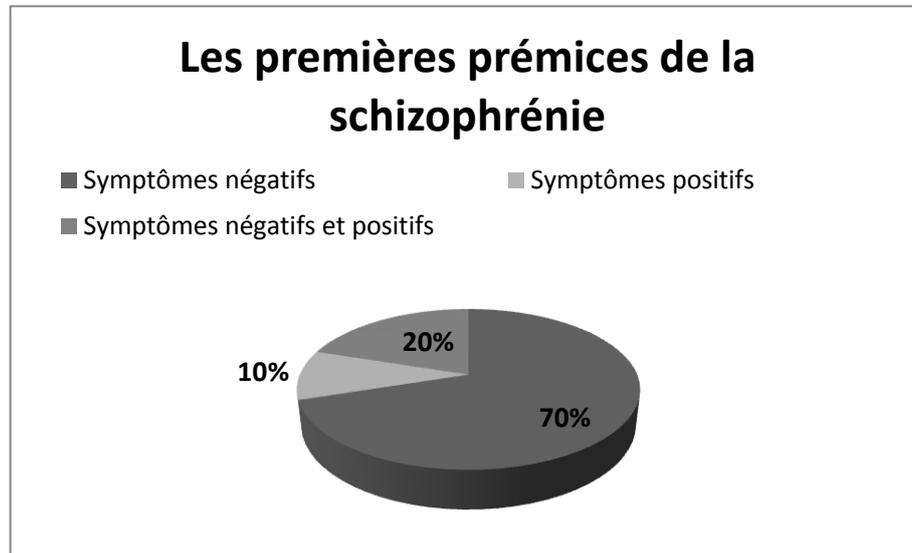


Figure 2 Les premières prémices de la schizophrénie. ¹⁰

Après le premier épisode psychotique, l'évolution de la maladie est extrêmement variable. Il s'en suit l'alternance d'épisodes aigus et de phases de rémission avec une symptomatologie dite résiduelle qui varie selon les patients mais aussi selon le stade de la maladie. On définit trois dimensions aux critères de rémission:

- une dimension symptomatique comprenant les symptômes de désorganisation, les symptômes négatifs et les symptômes positifs
- une dimension fonctionnelle qui s'intéresse aux relations sociales, aux activités quotidiennes, à l'activité professionnelle (ou scolaire) et à la qualité de vie
- une dimension cognitive¹⁰

L'évolution de la maladie va dépendre de plusieurs facteurs :

- forme clinique de la pathologie
- réactivité et compliance au traitement
- réactions et soutien de l'entourage
- facteurs culturels et sociaux
- profondeur et étendue de l'atteinte cérébrale.

3) Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques ont été normalisés au niveau international. On peut donc désormais diagnostiquer les troubles mentaux avec autant de certitude et de précision que la plupart des troubles physiques courants.¹³

Les deux classifications internationales les plus utilisées sont la 10ème édition de la classification internationale des maladies (CIM 10) ou (International Classification of Diseases : ICD-10)¹⁴ de l'organisation mondiale de la santé de 1992 et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux quatrième édition, de l'association américaine de psychiatrie (diagnostic and statistical manual of mental disorders revised : DSM-IV-TR 2004).⁶

Les critères CIM-10 sont classiquement utilisés en Europe, tandis que les critères du DSM-IV-TR sont utilisés aux États-Unis et à différents degrés dans le monde, et sont majoritaires dans la recherche psychiatrique. A noter que les symptômes négatifs et le développement à moyen terme du trouble sont inclus dans les critères diagnostiques du DSM-IV-TR mais pas dans les quatre premiers groupes du CIM-10.

CIM-10

Cette classification décrit la schizophrénie à partir de neuf groupes de symptômes (voir ci dessous). Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un symptôme des quatre premiers groupes ou d'au moins deux des quatre suivants, le neuvième groupe correspondant à la schizophrénie simple.¹⁴

Le DSM-IV-TR

Cette classification sert de référence dans l'élaboration du diagnostic par les psychiatres. Les critères diagnostiques ont été réévalués en mai 2013 dans le DSM V, nous ne les verrons pas ici, car ils ne sont pas encore suffisamment utilisés dans les études récentes. C'est le DSM IV qui est encore le plus répandu. Il regroupe 6 grands critères (Critères A à F)⁶

a. CIM 10 ¹⁴

- 1) Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
- 2) Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
- 3) Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
- 4) Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).
- 5) Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée. ¹⁵
- 6) Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
- 7) Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
- 8) Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
- 9) Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

b. DSM-IV-TR ⁶

Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM IV sont les suivants :

Critère A *symptômes caractéristiques* : deux ou plus des manifestations suivantes sont présentées pendant une période d'au moins un mois. Idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, Symptômes négatifs.

Critère B *dysfonctionnement social/ des activités* : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation dans un ou plusieurs domaines comme le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieures au niveau atteint avant la survenue de la perturbation....

Critère C *durée* : Certains signes de l'affection doivent persister pendant une période continue d'au moins six mois (dont un mois de symptômes correspondant au critère A).

Critère D et E : *exclusion d'un trouble schizoaffectif et d'un trouble de l'humeur ainsi qu'une affection médicale générale/ due à une substance.*

Critère F *relation avec un trouble envahissant du développement* : en cas d'antécédent de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou les hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ou moins quand elles répondent favorablement au traitement. ¹⁵

4) Formes cliniques de la schizophrénie

CIM 10 version 2007 : F20 ¹⁴

Schizophrénie paranoïde (d'après CIM 10 F20.0)

La schizophrénie paranoïde se caractérise essentiellement par la présence d'idées délirantes relativement stables, souvent de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations, en particulier auditives, et de perturbations des perceptions. Les perturbations des affects, de la volonté et du langage, de même que les symptômes catatoniques, sont soit absents, soit relativement discrets. ¹⁶

Schizophrénie hébéphrénique (D'après CIM 10 F20.1)

Forme de schizophrénie caractérisée par la présence, au premier plan, d'une perturbation des affects ; les idées délirantes et les hallucinations restent flottantes et fragmentaires, le comportement est irresponsable et imprévisible ; il existe fréquemment un maniérisme. L'humeur est superficielle et inappropriée. La pensée est désorganisée et le discours incohérent. Le trouble entraîne fréquemment un isolement social. Le pronostic est habituellement médiocre en raison de l'apparition précoce de symptômes « négatifs » concernant, en particulier, un émoussement des affects et une perte de la volonté. En principe, le diagnostic d'hébéphrénie doit être réservé à des adolescents et des adultes jeunes. ¹⁶

Schizophrénie catatonique (d'après CIM 10 F20.2)

La schizophrénie catatonique se caractérise essentiellement par la présence de perturbations psychomotrices importantes pouvant alterner d'un extrême à un autre : hyperkinésie ou stupeur, obéissance automatique ou négativisme. Des attitudes imposées ou des postures catatoniques peuvent être maintenues pendant une période prolongée. La survenue d'épisodes d'agitation violente est caractéristique de ce trouble. Les manifestations catatoniques peuvent s'accompagner d'un état oniroïde* comportant des expériences hallucinatoires intensément vécues. ¹⁶

Schizophrénie indifférenciée (d'après CIM 10 F20.3)

États psychotiques répondant aux critères généraux de la schizophrénie, mais ne correspondant à aucune des formes cliniques décrites en F20.0–F20.2, ou répondant simultanément aux critères de plusieurs de ces formes, sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques. ¹⁶

Dépression post schizophrénique (d'après CIM 10 F20.4)

Épisode dépressif éventuellement prolongé, survenant au décours d'un épisode aigu schizophrénique. Certains symptômes schizophréniques « positifs » ou « négatifs » doivent encore être présents, mais ne dominent plus le tableau clinique. Ce type d'état dépressif s'accompagne d'un risque accru de suicide. Si le patient ne présente plus aucun symptôme schizophrénique, on doit faire un diagnostic d'épisode dépressif (F32). Si les symptômes schizophréniques restent florides et au premier plan de la symptomatologie, on doit garder le diagnostic de la forme clinique appropriée de schizophrénie (F20.0–F20.3).¹⁶

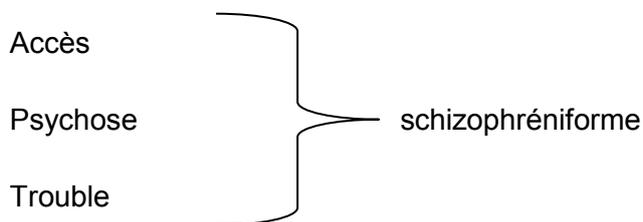
Schizophrénie résiduelle (d'après CIM 10 F20.5)

Stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique, avec une progression nette à partir du début jusqu'à un stade tardif caractérisé par des symptômes « négatifs » durables, mais pas obligatoirement irréversibles, par exemple ralentissement psychomoteur, hypoactivité, émoussement affectif, passivité et manque d'initiative, pauvreté de la quantité et du contenu du discours, peu de communication non verbale.¹⁶

Schizophrénie simple (d'après CIM 10 F20.6)

Trouble caractérisé par la survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement, d'une impossibilité à répondre aux exigences de la société et d'une diminution globale des performances. La survenue des caractéristiques « négatives » de la schizophrénie résiduelle (par exemple un émoussement affectif et une perte de la volonté, etc.) n'est pas précédée d'un quelconque symptôme psychotique manifeste.¹⁶

Autres formes de schizophrénie (d'après CIM 10 F20.8)



Schizophrénie cénesthopathique*¹⁶

Schizophrénie, sans précision (d'après CIM 10 F20.9)¹⁶

D. Etiologie

Différents facteurs de risques ont été mis en avant dans la schizophrénie notamment la génétique, les conditions de vie, les toxicomanies que nous allons définir à présent.^{6 17}

La Génétique

Les études familiales montrent l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie (tableau II). Le fait d'être porteur de la composante génétique à l'origine de la maladie ne signifie pas que l'on va nécessairement devenir schizophrène. Le mode de transmission de la schizophrénie demeure inconnu. De nombreux chercheurs considèrent que la schizophrénie est dûe à une association de différents gènes, qui, pris séparément et indépendamment les uns des autres ne sont pas morbides.

Tableau II Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique.¹⁸

Proximité génétique	Pourcentage de schizophrènes
Population générale	0.9%
Parent	9.2%
Frères/sœurs	14.2%
Jumeaux dizygotes	14.5%
Jumeaux dizygotes de même sexe	17.6%
Enfant d'un parent schizophrène	16.4%
Enfant de deux parents schizophrènes	39.2%
Jumeaux monozygote vivant séparément	77.6%
Jumeaux monozygote vivant ensemble	91.5%

En juillet 2014, l'équipe du *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*¹⁹ publie les résultats d'une étude en schizophrénie sur 36 989 cas et 113 075 contrôles. Ils identifient cent vingt huit associations indépendantes couvrant 108 loci conservateurs définis qui répondent de l'ensemble du génome, dont 83 n'ont pas été signalés précédemment. Les associations ont été enrichies parmi les gènes exprimés dans le cerveau, fournissant la plausibilité biologique des résultats. La grande taille de l'échantillon a également permis aux chercheurs de développer un algorithme qui calcule un «score de risque» pour la contribution de chaque variante à la schizophrénie. Cela pourrait éventuellement être utilisé pour prédire qui pourraient développer la maladie ou pour ajouter du poids à un diagnostic incertain de la schizophrénie. Fin 2014, l'équipe espère avoir séquencé un échantillon de 100 000 personnes atteintes de maladie mentale: de quoi identifier les associations les plus significatives.

Le sexe

La schizophrénie survient cinq ans plus tôt en moyenne chez l'homme que chez la femme. Elle prend plus fréquemment une forme paranoïde chez l'homme. L'expression clinique est également différente selon le sexe du patient, cela pourrait être dû aux comportements sociaux différents entre l'homme et la femme. De plus, les estrogènes ont une action neuro-modulatrice sur le système dopaminergique, qui diminue la concentration dopaminergique.²⁰

La saison de naissance

Le fait d'être né en hiver augmente de 10 à 15% le risque d'être atteint de schizophrénie par rapport à la naissance en été. Cela serait dû à des agents infectieux ou à un manque de vitamine D intra-utérin.^{6 20}

Infections

Le fait d'être exposé à des agents infectieux durant la période intra-utérine entraîne une prédisposition à la maladie. L'exposition à la grippe durant la période intra-utérine (notamment entre le 4ème et le 7ème mois de grossesse) est la mieux étudiée concernant les agents infectieux à l'origine de la schizophrénie.

Nutrition

Il a été montré qu'une carence en vitamine D pendant la grossesse joue un rôle très important dans l'expression des gènes, et à l'origine d'un problème de développement du système nerveux central, est un facteur de risque important de la schizophrénie.^{6 20}

Toxicomanie

47% des patients schizophrènes ont abusé, ou ont été dépendants à l'alcool ou à des drogues dans leur vie. En effet, la consommation de cannabis chez un sujet en bonne santé peut entraîner des symptômes psychotiques. Un usage précoce de cette drogue augmente le risque de manifestations psychotiques. Cependant, tous les individus consommant régulièrement du cannabis ne développent pas la schizophrénie, ce qui met en jeu un facteur génétique favorisant l'apparition de la maladie avec l'usage de cannabis. De plus, la consommation de tabac est un problème majeur pour la schizophrénie. En effet,

la nicotine est un agent excitateur de la transmission dopaminergique intervenant dans le circuit de plaisir / récompense.^{6 21}

Traumatismes crâniens

21,6% des schizophrènes ont subi antérieurement un traumatisme crânien relativement violent avant l'âge de 20 ans. En effet, toute altération dans la maturation du cortex préfrontal est susceptible d'induire une schizophrénie.²¹

L'étiologie de la schizophrénie peut être divisée en trois dimensions nominales qui composent le «modèle biopsychosocial» (tableau III et figure 3) .Cette approche demande d'examiner toutes les composantes de la vie d'un patient afin de fournir un diagnostic qui n'est pas fondé que sur des symptômes, mais bien sur la globalité des réalités biologique, psychologique et sociale du patient. Par conséquent, le traitement du patient ne vise donc plus uniquement une diminution des symptômes, mais davantage le rétablissement de la personne. Le diagnostic, et le traitement qui en découle, doivent être adaptés aux besoins psychologiques, sociaux et biologiques spécifiques du patient.¹⁷

Tableau III Approche dimensionnelle de l'étiologie de la schizophrénie.¹⁷

Etiologie	Facteur prédisposant	Facteur déclenchant	Facteur accélérant
Biologique	Risque génétique et complication obstétrical	Abus de substance (cannabis, amphétamine)	Mauvaise compliance à la médication
Psychologique	Personnalité schizotypique	Forte expression de l'émotion	Manque de perspicacité
Sociale	Naissance dans zone urbaine, migration	Stress et événement de la vie	Les sans abris

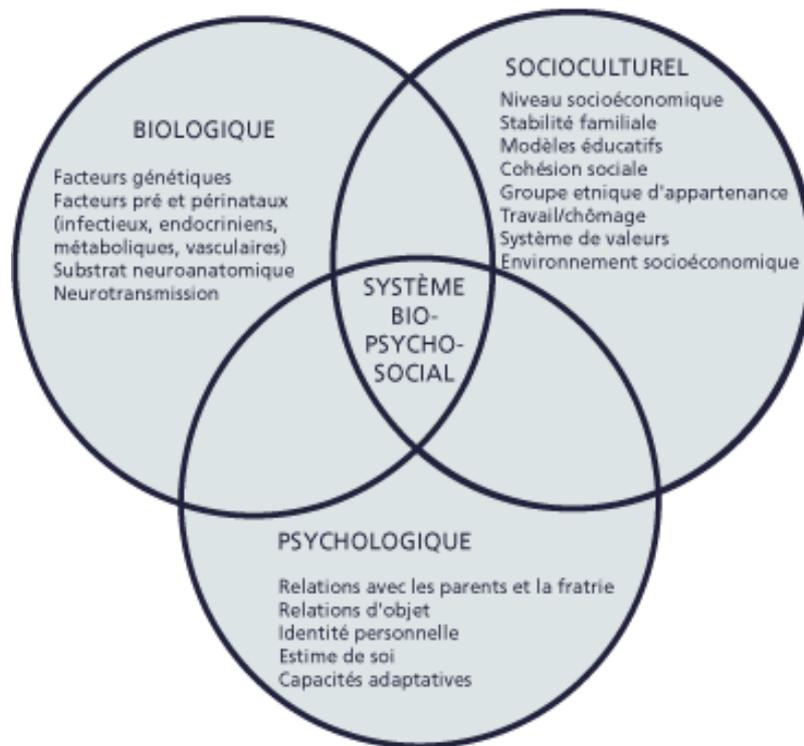


Figure 3 Représentation du système bio-psycho-social.²²

II. EVOLUTION DE LA RECHERCHE

Les neuroleptiques sont les traitements de référence de la schizophrénie, ils représentent la majorité des antipsychotiques. Certains composés antipsychotiques ne répondent plus à la définition des neuroleptiques selon les critères de J. Delay et P. Deniker. Une classe de neuroleptiques dits "atypiques" a été délimitée, dont le profil d'action pharmacologique est différent : biphasique car désinhibiteur à faibles doses et réducteur des productions psychotiques à fortes doses (effet parkinsonien, dyskinésies tardives). Ils impliquent d'autres récepteurs que les récepteurs dopaminergiques dans leur activité (action antagoniste sur les récepteurs cholinergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, gabaergiques). Les données ne permettent pas de privilégier un antipsychotique plutôt qu'un autre.²³

Les traitements médicamenteux doivent toujours être associés à des psychothérapies de soutien, visant à aider les patients à s'adapter à la réalité et à trouver des modes relationnels satisfaisants.

Le choix thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie est donc un choix multifactoriel et multidisciplinaire. Il repose sur les bénéfices attendus et le profil de tolérance des différents antipsychotiques, l'expérience de traitements antérieurs, les facteurs de risque, la préférence du patient et son aptitude.^{24 25}

Nous allons à présent définir les traitements médicamenteux et non médicamenteux de la schizophrénie.

A. Les neuroleptiques

1) *Historique des neuroleptiques*

Milieu du XVIIIe siècle	Le traitement des malades mentaux se concentre à cette époque, sur la contention physique (camisole), les sédatifs classiques et les hypnotiques (camisole chimique), coma insulinique, électrochocs qui n'ont aucun effet sur les symptômes psychotiques propres à la schizophrénie
1883	Bernsthen synthétise un précurseur : la phénothiazine.
1934	On s'intéresse aux propriétés antimalariques de la phénothiazine, on y découvre ainsi des propriétés antihistaminiques et sédatives. On commercialise toujours la prométhazine (Phenergan®) aujourd'hui.
1950 - 1952	Henri Laborit se penche sur l'intérêt d'associer la prométhazine aux anesthésiants pour développer les procédés d'hibernation dans le traitement du choc chirurgical. Il synthétise la chlorpromazine qui sera commercialisé sous le nom de Largactil® , elle est reconnue pour induire une « indifférence psychique » chez les patients sains et diminuer les symptômes hallucinatoires chez les schizophrènes.

La chlorpromazine est le premier représentant d'une classe thérapeutique qui va tirer son nom, non pas de ses effets thérapeutiques mais de ses effets secondaires, les syndromes extra pyramidaux* (rigidité parkinsonienne ...) qui conduiront à nommer cette classe les neuroleptiques, qui signifie « qui prend le nerf ». ²⁶

1954	Steck découvre que la réserpine (alcaloïde) possède des propriétés thérapeutiques très proches de la chlorpromazine malgré une structure chimique très différente.
------	--

Ces avancées permettent une meilleure prise en charge des patients par une diminution nette du nombre de patients institutionnalisés et une amélioration considérable de la qualité des traitements. L'enfermement, la camisole physique et les électrochocs ne sont plus considérés comme les seules alternatives de soins.

1957 | Jean Delay et Pierre Deniker, sont les deux premiers psychiatres à utiliser le terme neuroleptique. Ils distinguent quatre grandes familles les psycholeptiques (action sédatrice), les psychoanaleptiques contenant également les antidépresseurs (action stimulatrice), les psychodysleptiques (action qui modifie l'activité mentale), les thymoregulateurs (action régulatrice de l'humeur). Plus tard Hervé Allain détermine trois sous groupes aux psycholeptiques : les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques.

Dès 1957 les structures chimiques qui ont permis d'obtenir les composés neuroleptiques se sont multipliées. Parallèlement les effets secondaires des médicaments sont reconnus et deviennent inhérents au traitement. Delay et Deniker intègrent les effets neurologiques dans la définition des AP.

A partir de ces années on oriente la recherche vers la neuro-psycho-pharmacologie, en développant les recherches d'après les scanners, l'IRM et la médecine nucléaire.

1959 | Münzicker synthétise la clozapine qui présente un effet antipsychotique indéniable et également l'absence d'effets secondaires de type extrapyramidal.

1963 | Carlsson découvre les propriétés antidopaminergiques qui permettent de définir le mode d'action des neuroleptiques.

Plus tard on définira les neuroleptiques dits atypiques dont les profils d'action sur les systèmes de neurotransmetteurs sont très différents des neuroleptiques typiques et également très différents entre eux. Ils permettront également de clore le débat sur les effets secondaires neurologiques qui jusqu'ici semblaient inévitables.

Dès 1970 | On confère à la clozapine un profil d'action atypique puisque non pourvoyeur de syndrome extrapyramidal. La seconde classe de neuroleptiques est née. On distingue donc les neuroleptiques de première (chlorpromazine...) et de deuxième génération (clozapine...).

1971 | Deniker et Ginestet opposent l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur des neuroleptiques en les classant en quatre groupes : les sédatifs (important effets sédatifs), les moyens (effets thérapeutiques et effets indésirables

modérés), les polyvalents (action sédatrice, réductrice des hallucinations et des délires, et une action désinhibitrice stimulante dans les syndromes déficitaires) et les désinhibiteurs.

Aujourd'hui 20% des patients psychotiques ne répondent pas aux AP classiques, 50% des patients présentent des effets secondaires importants (cognitifs et neurologiques) leur observance est donc difficile.

Les recherches ne s'orientent plus vers un traitement propre aux symptômes mais un traitement qui pourrait modifier également le cours évolutif de la maladie, les « disease modifier » qui agiraient sur les anomalies neuropathologiques, neurochimiques et neurobiologiques qui sont présentes dès le stade précoce de la maladie et persistent tout au long de son évolution. Tout cela en gardant en mémoire une minimisation des effets secondaires. ^{27 3}

2) Définition des neuroleptiques

Les neuroleptiques appartiennent à la famille des « psychotropes » (du grec, « psyché » et « tropein » qui signifient respectivement l'âme et tourner vers) ce qui renvoie aux maladies mentales.

Les neuroleptiques ont trois propriétés principales² :

Un effet antipsychotique : se traduit par la diminution progressive des manifestations psychosensorielles : hallucinations et délires. Actuellement les butyrophénones (halopéridol) présentent l'effet anti hallucinatoire le plus rapide et sont très efficaces.

Un effet désinhibiteur : il survient après plusieurs mois de traitement parallèlement à la réactivation de l'anxiété qui peut conduire au passage à l'acte suicidaire. Le patient reprend progressivement des activités, la communication s'améliore.

Un effet anxiolytique (sédatif) : il apparaît rapidement, d'après Delay et Denicker il s'apparente à la création d'un état d'indifférence psychomotrice, c'est à dire que le patient développe une lenteur dans ses mouvements, une indifférence psychique, une diminution de ses initiatives, une neutralité émotionnelle et affective, une réduction de son impulsivité et agressivité. Malgré tout le patient est suffisamment alerte pour garder ses facultés intellectuelles et sa vigilance.

On distingue les neuroleptiques de première (APG) et de seconde génération (ASG) que nous allons détailler ci-dessous et également dans le tableau IV pour leur indications :

a. Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou classiques.

Les neuroleptiques ont une efficacité dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques. Ils diminuent l'agressivité et l'agitation, agissent sur les symptômes positifs (délire, hallucinations) et atténuent, souvent de façon modérée, la symptomatologie négative (retrait autistique) et les fonctions cognitives.

Ce sont des antagonistes dopaminergiques essentiellement actifs sur les récepteurs post-synaptiques D2. Leur forte affinité pour les récepteurs D2 est à l'origine de leurs principaux effets secondaires neurologiques extrapyramidaux.

Ils sont organisés en 4 classes pharmaceutiques distinctes²⁸ :

- Les phénothiazines

Ces composés ont une structure tricyclique associée à une chaîne latérale (aliphatique ou linéaire) liées à un atome d'azote du noyau central (figure 4). C'est la nature de cette chaîne qui définit la sous classe de la substance, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine, ou la noradrénaline.

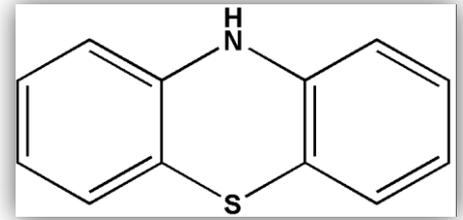


Figure 4 Les phénothiazines

Ils sont classés en trois sous groupe :

1. les phénothiazines aliphatiques (les moins actifs) : chlorpromazine, lévomépromazine, acépromazine, cyamémazine
2. les phénothiazines pipérazinées : fluphénazine, trifluopérazine, thiopropérazine, prochlorpérazine, thiéthylpérazine, perphénazine.
3. les phénothiazines pipéridinées : pipotiazine, thioridazine, périciazine

- Les butyrophénones

Ils sont dérivés de l' amino 4 fluorobutyrophénone où l'azote tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné (figure 5). On distingue trois groupes

1. Les butyrophénones pipéridinées : halopéridol, triflupéridol, dropéridol, pipampérone
2. Les butyrophénones pipérazinés : fluanisone
3. Les butyrophénones apparentées : penfluridol, pimozide

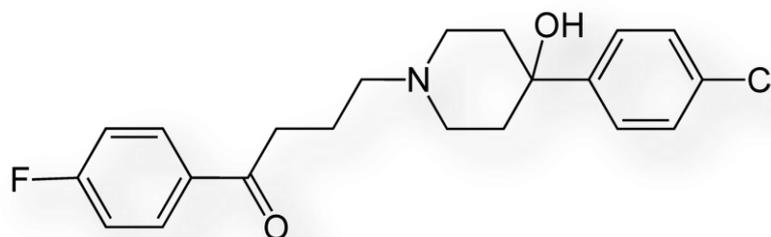


Figure 5 Halopéridol

- Les benzamides

Ils sont dérivés du métoclopramide, ils possèdent une structure à part qui se caractérise par leurs propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires à faible posologie (figure 6). Ils développent des actions anti-émétiques importantes et anti-prolactine pour certains. Le sulpiride, tiapride, sultopride composent la classe.

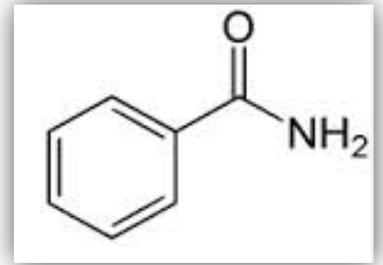


Figure 6 Les benzamides

- D'autres composés tricycliques

Par exemple les noyaux des phénothiazines sont modifiés comme pour les dérivés du thioxanthène : le chlorprothixène, le flupentixol, le thiothixène et le zuclopenthixol (figure 7)³

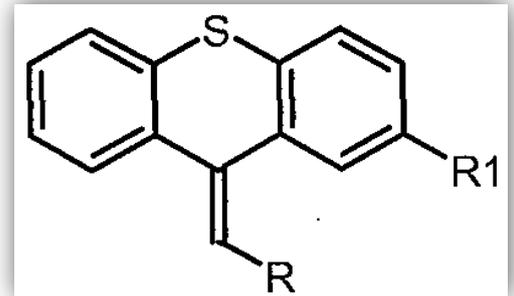


Figure 7 Les thioxanthènes

b. Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération

Une nouvelle génération de neuroleptiques s'est imposée dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques et des troubles de l'humeur. Leur efficacité est comparable à celle des neuroleptiques classiques sur la symptomatologie positive des psychoses, et supérieure en ce qui concerne les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Ils entraînent moins d'effets indésirables extrapyramidaux et neurovégétatifs que les neuroleptiques classiques.

On parle d'atypicité car les ASG reposent à la fois sur des spécificités pharmacologiques, en fonction de l'interaction préférentielle avec certains systèmes de neurotransmission, et des spécificités cliniques, en particulier la faible induction d'effets indésirables neurologiques. D'un point de vue pharmacologique, ces molécules présentent une affinité plus faible pour les récepteurs D2 que les neuroleptiques classiques et une affinité marquée pour les récepteurs 5HT2A (antagonisme). Il existe une grande hétérogénéité entre ces différentes molécules.⁴

- Les dibenzodiazépines : clozapine, olanzapine, quétiapine

Ils possèdent une structure tricyclique proche des phénothiazines (figure 8), ils ont des effets incisifs* marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative, ils développent également un effet sédatif important et ont des effets secondaires métaboliques non négligeables.

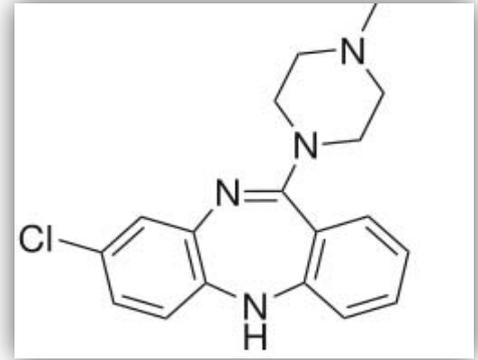


Figure 8 Les dibenzodiazépines : la clozapine

- Les benzisoxasoles : rispéridone

Ils ont des effets incisifs marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative, ils développent également des effets neurologiques à forte dose. (figure 9)

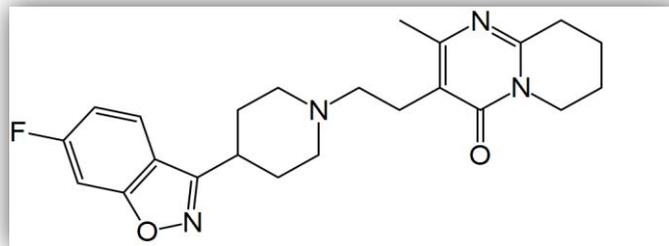


Figure 9 Les benzisoxasoles : la rispéridone

- Les imidazolidinones : sertindole (figure 10)

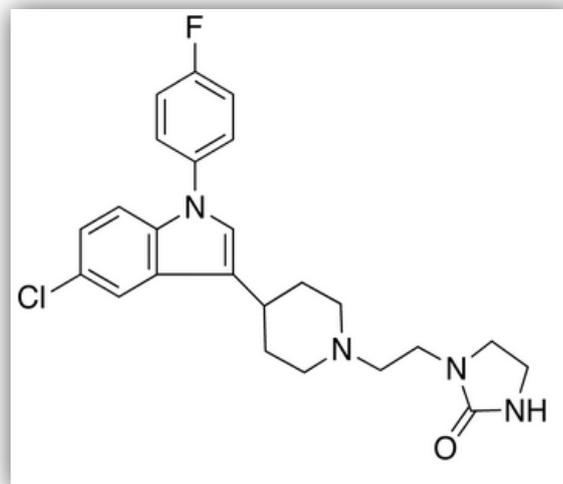


Figure 10 Les imidazolidinones : le sertindole

Tableau IV Présentation et indications des neuroleptiques (non exhaustif)⁵.

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	INDICATIONS de l'AMM
Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou conventionnels	
Chlorpromazine (Largactil®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Cyamémazine (Tercian®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Flupentixol (Fluanxol®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Fluphénazine (Moditen®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Halopéridol (Haldol®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Lévomépromazine (Nozinan®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Loxapine (Loxapac®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Pimozide (Orap®)	États psychotiques chroniques.
Pipampérone (Dipipéron®)	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.
Pipotiazine (Piportil®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Propériciazine (Neuleptil®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Sulpiride (Dogmatil®)	États psychotiques aigus et chroniques.
Zuclopenthixol (Clopixol®)	Syndromes paranoïdes schizophréniques. État d'agitation psychomotrice au cours des schizophrénies.
Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération	
Amisulpride (Solian®)	Traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques caractérisés par des symptômes positifs et/ou des symptômes négatifs, y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants.
Aripiprazole (Abilify®)	Traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires.
Clozapine (Leponex®)	Patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux AP différents, y compris un agent AP atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Olanzapine (Zyprexa®)	Traitement de la schizophrénie chez les patients ayant initialement répondu au traitement ; l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.
Risperidone (Risperdal®)	Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques (adulte). Chez les patients ayant besoin d'un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.
Quétiapine (seroquel®)	Traitement des manifestations schizophréniques et en monothérapie dans le traitement des épisodes maniaques aigus.

Neuroleptiques ou AP à longue durée d'action	
Flupentixol (Fluanxol LP®)	Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques.
Fluphénazine (Modécate®)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques.
Halopéridol (Haldol Decanoas®)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques.
Palipéridone (Xeplion®)	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone
Penfluridol (Semap®)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques.
Pipotiazine (Piportil®)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques.
Risperidone (Risperdalconsta LP®)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques. (relais de la voie orale).
Zuclopenthixol (Clopixol action prolongée®)	Psychose schizophrénique paranoïde avec éléments positifs.

La voie injectable (produit à longue durée d'action) est envisagée pour la prévention des rechutes chez un patient non observant. Les principales indications de substitution vers un agent injectable sont une mauvaise observance du traitement ou une réponse insuffisante au traitement oral. Cette forme galénique permet d'administrer en une seule fois l'équivalent des doses orales quotidiennes, pour le nombre de jours prévus durant l'intervalle. Ceci est impératif non seulement pour réduire les charges de souffrance et de coûts associés aux rechutes afférentes aux schizophrénies, mais également pour améliorer les perspectives futures et la qualité de vie globale de ces patients. ^{5 29}

Pour conclure, les APG agissent sur les symptômes positifs, n'ont pas ou peu d'effets sur les symptômes négatifs, n'agissent pas voire aggravent les symptômes cognitifs. Les ASG : agissent sur les symptômes négatifs et positifs, ils diminuent certains troubles cognitifs.

Comme nous l'avons vu dans l'historique des AP, on distingue les secondes des premières générations d'AP par la réduction des syndromes extrapyramidaux et par la singularité de leur profil de liaison privilégiant d'autres récepteurs que les seuls récepteurs D2. L'antagonisme des récepteurs D3, D4, 5-HT2 et 5-HT3 permettrait une action antipsychotique en s'affranchissant des effets latéraux neurologiques liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 de la voie nigro-striée.

Nous allons à présent détailler les différents systèmes de récepteurs impliqués dans la schizophrénie et comprendre leur intérêt dans les traitements actuels et futurs.

3) Neuroleptiques et récepteurs

a. Système dopaminergique

L'hypothèse d'une anomalie de la transmission dopaminergique chez les schizophrènes s'est construite au fil des années d'après ces différents arguments :

- En 1958 Connel observe des états délirants aigus à la suite d'administration d'amphétamine qui augmente la libération de dopamine et de noradrénaline.³⁰
- Entre 1963 et 1976 Carlsson, Lindqvist, et Seeman mettent en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine.
- Seeman prouve l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs D2.
- Une hyperdopaminergie sous-corticale (hallucinations, délire) et une diminution du tonus dopaminergique frontal (perte de la motivation, troubles exécutifs) est présente chez le schizophrène.
- Weinberger en 1987 remplace la notion d'hyperdopaminergie par celle de dysrégulation dopaminergique. Ainsi il attribue aux symptômes positifs une hyperdopaminergie sous corticale, et aux symptômes négatifs une hypodopaminergie corticale.
- Grace en 1991 montre que l'influx nerveux se propage selon deux modalités différentes dans les neurones dopaminergiques, une modalité tonique lente et régulière en période de repos et une activité phasique en bouffées, en réaction à un stimulus nouveau et/ou signifiant, on parle alors d'une dysrégulation épisodique du système dopaminergique chez les schizophrènes.^{7 31}

- Aujourd'hui il est admis que le système dopaminergique joue un rôle dans :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- la régulation de la vie émotionnelle- le contrôle de la motivation- la modulation de la perception- l'organisation des comportements adaptatifs | } Domaines perturbés dans la psychose |
| <ul style="list-style-type: none">- le contrôle de la motricité- l'inhibition de la sécrétion de prolactine | } A l'origine des effets secondaires des Neuroleptiques |

Sur la base de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, les AP sont des antagonistes dopaminergiques non sélectifs, ils diminuent le fonctionnement des neurones

dopaminergiques en bloquant les récepteurs post-synaptiques de tous les systèmes dopaminergiques. Ils bloquent quatre voies principales :

La voie nigro-striée : elle est située entre le tronc cérébral (substance noire) et les ganglions de la base du striatum. Elle contrôle la motricité : s'il y a un déficit dopaminergique cela entraîne une rigidité (Syndromes extrapyramidaux induits), s'il y a un excès dopaminergique, des troubles hyperkinétiques sont observés.

La voie mésolimbique : elle part du tronc cérébral (tegmentum ventral) vers le système limbique (noyau accumbens), son hyperactivité entraîne un excès des fonctions normales et une production des symptômes positifs : délire, hallucinations, trouble de la communication) et de troubles comportementaux (agressivité, hostilité).

La voie mésocorticale : elle part de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex frontal et ventral, dont le gyrus cingulaire. L'hypoactivité mésocorticale (processus dégénératif ou déficience sérotoninergique) entraîne un déficit dans les aires de projection cortico-pariéto-frontales, avec pour corollaire des signes négatifs : émoussement, anhédonie, alogie, trouble de l'attention), troubles cognitifs.

La voie tubéro-infundibulaire : elle part de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure, elle contrôle l'inhibition de la production de prolactine, elle a donc un rôle principalement endocrinien. ⁷

Le système dopaminergique présente une hétérogénéité spatiale dans son accessibilité, ce qui rend complexe sa modulation. Dans la schizophrénie, selon les régions cérébrales, il est hyperactif (symptômes productifs) et dans d'autres, il est hypoactif (symptômes négatifs et cognitifs). ²⁷

Les AP actuels sont tous capables de moduler la transmission dopaminergique *via* l'action sur les récepteurs D2 qui est la cible pharmacologique commune.

Il existe deux grandes familles de récepteurs dopaminergiques

- famille des D1, elle comprend les récepteurs D1 et les D5, ils sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et entraîne la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC).
- famille des D2 (comprenant les D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et diminuent la production d'AMPC.

Comme discuté plus haut les récepteurs D2 ont une importance capitale dans les traitements antipsychotiques, car ces derniers bloquent l'action de la dopamine sur les récepteurs D2

entraînant des syndromes extrapyramidaux importants pour les AP de première génération et moindres avec les AP de deuxième génération, car ces derniers auraient une affinité moins importante pour le récepteur D2. Cependant, une hétérogénéité dans les constantes d'affinité aux récepteurs D2, amène à trouver d'autres pistes de réflexion pour expliquer l'atypie des antipsychotiques de deuxième génération. Les différences dans la vitesse de dissociation pourraient expliquer les différences régionales de blocage du récepteur D2. Une capacité de dissociation plus rapide, et la richesse en dopamine des régions striatales expliqueraient ces différences régionales.^{3 7 27}

Les AP auront donc un effet antagoniste ou agoniste inverse du récepteur D2, cet effet varie selon l'affinité, le pourcentage d'occupation, la topographie, et la vitesse de dissociation de chaque AP sur le récepteur (tableau V). Enfin pour expliquer cette hétérogénéité entre les deux générations d'AP, il faut se pencher sur d'autres récepteurs dopaminergiques et d'autres systèmes de neurotransmission.

D'autres sous types que le récepteur D2 existent et pourraient également avoir une influence :

Le récepteur D1 pourrait être important dans la physiopathologie de la maladie, il a été constaté par PET-scan sa diminution dans le cortex préfrontal (altération de la mémoire de travail). Le récepteur D1 aurait des interactions avec le récepteur D2, un blocage chronique du récepteur D2 entraînerait une baisse d'expression du récepteur D1. Les antagonistes sélectifs du récepteur D1 seraient dépourvus d'effets antipsychotiques, ils aggraveraient même la symptomatologie. L'hypothèse actuelle sur le récepteur D1 est que son maintien à un taux stable de stimulation pourrait améliorer la symptomatologie cognitive.³¹

Le récepteur D3 est localisé au niveau limbique, son expression diminue chez les patients traités et augmente chez les non traités. Bloquer le récepteur D3 améliore les symptômes négatifs et cognitifs (mémoire de travail). Exceptés les benzamides substituées, les AP ont une faible affinité pour le récepteur D3. Le blocage du D3 ne peut survenir que si les récepteurs D2 sont occupés entre 70 et 80%, ce qui rend difficile la distinction entre les deux effets pharmacologiques.³¹

Le récepteur D4 est localisé au niveau de l'hippocampe, il peut moduler la transmission glutamatergique préfrontale. Il joue un rôle majeur dans les processus d'impulsivité et de mémoire.^{3 7 27}

Comme l'exprimait Grace en 1911, il semble que les concentrations sous-corticales de dopamine soient normales (en dehors des épisodes aigus), alors que les concentrations corticales pourraient être abaissées en relation avec les symptômes négatifs et les

hypoperformances cognitives. L'influence des AP atypiques sur les récepteurs dopaminergiques améliore les symptômes schizophréniques (libération sous-corticales de dopamine).

Il existe un état hyperdopaminergique sous corticale pendant le premier épisode et lors des récurrences aiguës, mais pas pendant les périodes de rémission. Or nous ne savons toujours pas si ce dysfonctionnement dopaminergique épisodique est primaire ou secondaire à d'autres phénomènes.^{3 7 32}

Howes *et al.* ont publié en 2012 une méta-analyse qui étudiait la nature du dysfonctionnement de la dopamine dans la schizophrénie et sa signification dans le traitement. Quarante quatre études *in vivo* de la fonction dopaminergique striatale ont été identifiées, elles comparaient 618 patients atteints de schizophrénie en utilisant la tomographie par émission de positons ou par tomographie d'émission monophotonique. Les études ont été classées en trois groupes, selon ce qu'elles étudiaient : la fonction présynaptique, le transporteur de dopamine et la disponibilité des récepteurs. Les premières conclusions révèlent que la plus grande anomalie dopaminergique dans la schizophrénie est la capacité de synthèse de la dopamine présynaptique affectant les niveaux de dopamine synaptiques de base et la libération de dopamine. Les traitements médicamenteux en cours agissent principalement sur les récepteurs D2/D3 et ne parviennent pas à cibler ces anomalies.³³

Le développement de nouveaux médicaments doit se concentrer sur le contrôle de la synthèse présynaptique de la dopamine et de sa capacité de libération.

Les neuroleptiques bloquent également d'autres systèmes de récepteurs : sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques, histaminergiques et muscariniques.³³

b. Système sérotoninergique

L'hypothèse d'une anomalie de la transmission sérotoninergique s'est construite d'après ces différentes réflexions :

- Hoffman en 1943 identifie les propriétés hallucinogènes du LSD (acide lysergique diéthylamide). Cette molécule sera commercialisée puis retirée en raison de l'usage détourné des toxicomanes, lié à ses effets : hallucinations, délires. Le lien avec les symptômes schizophréniques est rapidement fait. Ces effets seraient liés à la grande affinité du LSD pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂. On peut donc parler d'une perturbation sérotoninergique dans la schizophrénie.
- La sérotonine joue un rôle dans plusieurs fonctions somatiques et comportementales : perception, attention, humeur, impulsivité, agressivité, comportement sexuel, motricité, sommeil. Mais c'est également un facteur de croissance et de différenciation neuronale pendant l'embryogénèse. Elle intervient dans la plasticité neuronale en interagissant avec le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau). Une déplétion précoce en sérotonine pourrait diminuer la quantité de synapses et perturber la mise en place des réseaux neuronaux. La sérotonine favorise le maintien au long cours des connexions synaptiques et intervient dans la régénération des neurones de l'hippocampe.³⁴

La sérotonine déclenche selon la nature de ses récepteurs une excitation ou inhibition du neurone qui l'exprime. On compte aujourd'hui une quinzaine de récepteurs qui n'ont pas une répartition homogène dans le cerveau.

Les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT_{1A} sont présents dans le cortex préfrontal, « ils sont modulés par certains des AP disponibles *via* respectivement un effet antagoniste et agoniste qui pourrait expliquer le profil des effets moteurs pour le récepteur 5-HT₂ et des effets sur les symptômes négatifs et cognitifs pour le récepteur 5-HT_{1A} ». ^{3 35}

La clozapine et l'aripiprazole sont des agonistes du récepteur 5-HT_{1A} : ils augmentent la libération de dopamine et de noradrénaline qui rendrait compte de l'effet sur les symptômes négatifs et cognitifs.

Le récepteur 5-HT_{1A} potentialise l'effet antipsychotique des antagonistes du récepteur D₂, limite les syndromes extrapyramidaux et il aurait également un effet anxiolytique et antidépresseur.

Le récepteur 5-HT_{2C} est présent dans l'aire tegmentale ventrale et dans la substance noire où sa stimulation entrainerait une inhibition de la libération de dopamine. Ses agonistes diminuent la transmission dopaminergique méso limbique et méso corticale mais pas nigro-

striée ce qui explique l'absence de syndromes extrapyramidaux. Ses antagonistes entraîneraient la prise de poids et le syndrome métabolique, ce que l'on peut déjà constater avec certains médicaments mis sur le marché comme l'olanzapine, l'amisupride...

Le récepteur 5-HT₄ présent dans l'hippocampe et l'amygdale est impliqué dans les fonctions cognitives, un agoniste augmenterait la transmission cholinergique hippocampique et améliorerait la mémoire, comme il l'a été observé dans les recherches sur la maladie d'Alzheimer.³⁶

Le récepteur 5-HT₆ contrôle négativement la transmission cholinergique, un antagoniste améliore la mémoire.^{3 7 32}

c. Système noradrénergique

L'hypothèse d'une anomalie de la transmission noradrénergique est liée au locus coeruleus (noyau sous-cortical du cerveau, situé dans le tronc cérébral en relation avec l'amygdale, il constitue une structure noradrénergique (relatif à la noradrénaline) et cholinergique (relatif à l'acétylcholine)). C'est de cette région que partent la grande majorité des neurones qui utilisent la noradrénaline comme neurotransmetteur. Il est impliqué dans la plupart des tâches cognitives complexes. Il est donc logique de penser qu'il pourrait être impliqué dans la schizophrénie.

La noradrénaline est libérée dans le cortex préfrontal, la stimulation de certains sous types de récepteurs sérotoninergiques qui contrôlent la libération de dopamine régulent également celle de la noradrénaline. La noradrénaline stimule les fonctions cognitives par l'intermédiaire des récepteurs α 2 adrénergiques. L'administration d'agonistes des récepteurs α 2 adrénergiques (clonidine, guanfacine) améliore les désordres cognitifs (mémoire de travail, attention) en particulier si on associe un ASG. On pourrait donc parler de traitement adjuvant.

La clozapine et l'olanzapine ont des propriétés antagonistes α -2- adrénergiques, cette action s'exercerait sur ses récepteurs au niveau pré synaptique (inhibition de la libération de la transmission dopaminergique frontocorticale) ayant un effet délétère sur les fonctions cognitives.

L'équilibre nécessaire entre la stimulation et le blocage des récepteurs α -2- adrénergiques reste encore à déterminer.^{3 7 32}

d. Système cholinergique

Plusieurs hypothèses sur l'existence d'une anomalie de la transmission cholinergique ont été soulevées, un blocage du système cholinergique, une anomalie des récepteurs muscariniques et nicotiniques.

Un blocage du système cholinergique est responsable de troubles cognitifs réversibles. L'usage de médicaments anticholinergiques chez les patients schizophrènes augmente les troubles cognitifs. L'acétylcholine joue un rôle dans la régulation motrice et dans différents domaines cognitifs (apprentissage, mémoire, attention et motivation). L'acétylcholine a une action préférentielle sur les récepteurs muscariniques (son blocage stoppe les syndromes extrapyramidaux) et nicotiniques.

Récepteurs muscariniques : ils ont une action directe aux niveaux cognitifs et indirecte par la régulation de la transmission dopaminergique ou glutamatergique. Le récepteur M1 est impliqué dans les troubles cognitifs, on observe *post mortem* une diminution de sa densité dans les régions du cortex pré frontal de l'hippocampe et du striatum. La clozapine exerce un effet agoniste des récepteur M1 qui potentialise le fonctionnement du récepteur NMDA hippocampique qui atténuerait les troubles mnésiques.³

Récepteurs nicotiniques : l'administration de nicotine améliore les fonctions cognitives. Les schizophrènes ont une grande dépendance à la nicotine (80-90% des schizophrènes sont fumeurs), elle servirait aussi d'automédication. Le tabac améliore les symptômes négatifs et les troubles cognitifs.. Les agonistes des sous unités $\alpha 7$ $\beta 2$ améliorent les tests cognitifs pré cliniques et augmentent la libération de dopamine, de noradrénaline, et d'acétylcholine. Une anomalie des sous unités $\alpha 7$ des récepteurs nicotiniques entraîne la perturbation du filtrage attentionnel ce qui induit une diminution de la faculté normale à inhiber les réponses à des stimuli sans importance (onde P50). Les anomalies de la P50 sont indépendantes du traitement antipsychotique, la nicotine tend à diminuer ses anomalies.^{3 7 32}

Les médicaments exerçant un effet activateur sur le système cholinergique auraient des propriétés thérapeutiques dans la schizophrénie comme la clozapine, les phénothiazines pipéridinées, aliphatiques, pipérazinées et enfin l'halopéridol. La levée du tonus inhibiteur sur les neurones cholinergiques, normalement maintenu par des neurones dopaminergiques entraîne un déséquilibre de la balance dopamine/acétylcholine. Ce déséquilibre tend à diminuer avec le développement de l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques²⁸

e. Système histaminergique

Les neurones histaminergiques sont localisés dans l'hypothalamus postérieur. On compte quatre récepteurs histaminergiques, le H1 couplé à la phospholipase C, le H2 couplé à l'adénylate cyclase, le H3 abondant dans le cerveau et enfin le H4.

L'histamine joue un rôle dans la sécrétion gastrique, l'inflammation, et la réaction allergique. Elle intervient au niveau cérébral dans plusieurs fonctions comme la vigilance, la faim, la soif, le comportement sexuel et la régulation du métabolisme énergétique.

Le blocage du récepteur H1, entraîne des effets indésirables métaboliques et pondéraux.

La stimulation des récepteurs H2 entraîne une hyperpolarisation cellulaire qui freine l'influx nerveux.

Les récepteurs H3 sont des autorécepteurs, ils régulent la libération d'histamine dans le SNC. Il semblerait qu'ils interviennent dans la cognition et la vigilance. Leurs propriétés fonctionnelles sont en cours d'étude, on développe actuellement des antagonistes et des agonistes inverses.

Concernant le rôle du récepteur H4, il est encore méconnu aujourd'hui.^{3 7}

f. Systèmes glutamatergique et gabaergique

L'hypothèse d'une anomalie de la transmission glutamatergique est liée à l'observation d'une diminution de glutamate (GLU) et d'aspartate dans le liquide céphalorachidien des schizophrènes. L'anomalie de la transmission gabaergique est une diminution de la concentration tissulaire de GABA observée dans le cortex préfrontal des schizophrènes. Des anomalies des concentrations périphériques plasmatiques de GABA corrélées à une dilatation ventriculaire et un élargissement des sillons corticaux frontaux sont observées.

Le GLU comme l'aspartate est un acide aminé excitateur qui a pour rôle d'augmenter la dépolarisation de la membrane cellulaire et donc d'augmenter l'excitation des neurones, cela favorise la transmission de l'information. Le GLU est impliqué dans certaines voies sensori-motrices, cognitives, nociceptives et de régulation autonome du système nerveux central.

Le GABA (acide gamma-amino-butyrique) comme la glycine est un neurotransmetteur inhibiteur provoquant une hyperpolarisation de la membrane (diminue son excitabilité), il freine la transmission de l'influx nerveux. Ils jouent un rôle majeur dans la genèse et le contrôle au long cours des réseaux neuronaux. Les neurones gabaergiques sont interconnectés aux neurones dopaminergiques et glutaminergiques.

Les récepteurs du GLU sont classés en deux groupes (comprenant plusieurs récepteurs) :

- Les récepteurs ionotropiques (dépolariation membranaire) constitués du NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), de l'AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-isoxazole) et du KA (récepteur kaïnate).
- Les récepteurs métabotropiques, ils modulent l'excitabilité neuronale et agissent en inhibant la libération du glutamate (mglurR2 et mgluR3) ou en l'augmentant au niveau pré synaptique (mgluR1 et mgluR5).

Un hypofonctionnement du système glutaminergique chez les schizophrènes est observé. L'administration d'antagonistes du récepteur NMDA induit des modifications comportementales qui évoquent les symptômes négatifs, positifs et cognitifs de la schizophrénie.

Plusieurs pistes sont en cours de recherche. L'utilisation d'agonistes directs du NMDA est impossible car il entraîne une excitotoxicité. Il n'existe pas d'inhibiteur du système de recapture du glutamate en développement. Moduler indirectement par un co-agoniste (glycine) pour amplifier la réponse à la fixation du glutamate ou du NMDA semble être la voie privilégiée pour les futures recherches.

L'administration de glycine associée aux AP classiques (sauf clozapine) améliore les symptômes négatifs et cognitifs. Développer des agonistes du site glycinergique du récepteur NMDA et en parallèle évaluer les effets de l'inhibition du transporteur de la glycine sont les derniers objectifs de recherche.

Les ampakinines sont des modulateurs allostériques, elles interagissent avec le NMDA et augmentent la transmission glutaminergique et la potentialisation à long terme*.

Au niveau des récepteurs métabotropiques du glutamate un antagoniste du mgluR1 et un agoniste mgluR2/R3 auraient un intérêt potentiel dans la maladie et seraient à développer.²⁷

3 7 32

Le tableau V présente certaines molécules des deux types de générations d'AP et leurs affinités (constante d'inhibition K_i ; l'affinité est d'autant plus importante que la valeur du K_i est faible) selon les récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3), sérotoninergiques (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), alpha adrénergiques (α_1), muscariniques (M) et histaminergiques (H1). Comme discuté précédemment on constate une hétérogénéité entre les molécules de la même génération d'AP et entre les deux générations.

Seeman *et al* ³⁷ ont constaté que les molécules dont l'affinité pour les récepteurs D2 est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide

pourraient présenter une bonne efficacité AP, au prix d'une meilleure tolérance en particulier neurologique.

Pour conclure, les ASG ont un taux de dissociation rapide du récepteur D2, ils n'entraînent pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs ; les APG ont une affinité plus élevée et leur constante de dissociation est plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux.³

Tableau V Affinité (Ki, nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux.³

Famille	Composé	D1	D2	D3	D4	5-HT2A	5-HT2C	α1	M	H1
APG	Halopéridol		1.4	21	11	25	>5000	19		
ASG	Clozapine	53	150	360	40	3.3	13	23	0.98	17
	Rispéridone	21	3.3	13	16	0.16	63	2.3	5000	8.8
	Olanzapine	10	17	54	28	1.9	7.1	60	2.1	5.6
	Sertindole	12	7.4	8.2	21	0.85	1.3	1.8	260	440
	Quétiapine	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21
	Amisulpride	>50	2.8	3.2	>50	>50	>50	>50	>50	>50
	Ziprazidone	9.5	2.8			0.25		1.9	>10000	510

Enfin le tableau VI présente les conséquences du blocage des récepteurs représentatifs des effets bénéfiques et indésirables des thérapeutiques.

Tableau VI Conséquences du blocage de différent récepteurs^{38 39}

Antagonisme des récepteurs	Effets bénéfiques	Effets indésirables
Dopaminergiques D1	Facilitation de la mémoire ? → faible	Hypofrontalité, troubles cognitifs, dysrégulation thermiques. → important
Dopaminergiques D2	Activité antipsychotique → modérée	Induction de syndromes extrapyramidaux, dysrégulation thermique, augmentation de la prolactinémie → important
Dopaminergiques D3	Activité antipsychotique ?	?
Dopaminergiques D4	Activité antipsychotique ?	
Sérotoninergiques 5HT2A	Activité antipsychotique : amélioration des symptômes négatifs	
Sérotoninergiques 5HT2C	Anxiolyse et diminution de la prolactinémie ?	Gain de poids
Cholinergiques	diminution des syndromes extrapyramidaux	Trouble de la mémoire et de l'apprentissage, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, trouble de l'accommodation
Noradrénergiques	Antidépresseur (α 2 central)	Sédation et somnolence (α 1 central) Hypotension orthostatique, énurésie, tachycardie reflexe (à 1 périphérique)
Histaminiques	Sédation	Sédation, somnolence, nausées, augmentation de l'appétit et gain de poids

D'autres systèmes de neuromodulation sont à l'étude, et pourraient être des pistes intéressantes dans le développement de nouveaux AP seuls ou administrés en traitement adjuvant. On étudie les systèmes : cannabinoïde, de la neurotensine, des neurostéroïdes, des opioïdes, des neurokinines et enfin d'autres systèmes de signalisation.^{3 7}

4) **Les effets indésirables**

Comme tous médicaments, les neuroleptiques ont également leur lot d'effets indésirables. Ils varient selon le mode d'action de neuroleptique : les APG ont principalement des effets indésirables neurologiques, les ASG des effets indésirables métaboliques.

Les effets neurologiques n'ont pas disparu pour les ASG, il est important de les rechercher et de les traiter rapidement pour éviter des conséquences somatiques sévères et/ou une rupture thérapeutique susceptible de favoriser une rechute psychiatrique.

a. Neurologiques

Les manifestations extrapyramidales présentes chez 35% des patients sont consécutives à la prise d'AP et intègrent quatre types de manifestations ⁷ :

Les dyskinesies aiguës sont des contractures involontaires touchant les extrémités céphaliques (trismus* : contraction constante et involontaire des muscles de la mâchoire, blépharospasme* : fermeture forcée, soutenue et involontaire des paupières, protusion de la langue ...). Elles apparaissent dans les 24 à 48 heures après la prise et sont présentes dans 48% des cas dans les deux premiers jours et dans 90% des cas dans les quatre à cinq jours. Le syndrome oro-facial composé de blépharospasmes*, crises oculogyres*, torsion linguale ou trismus, est associé au syndrome axial qui est moins fréquent mais plus douloureux il comporte des spasmes de torsions et des dystonies d'attitude comme les torticolis par exemple.

Les dyskinesies tardives sont des mouvements involontaires et répétitifs au niveau de la région bucco-faciale et plus rarement la région axiale. Le risque de dyskinesies est présent dans 60% des cas avec les APG et 5% des cas avec les ASG. Les dyskinesies se traitent par l'administration d'anticholinergiques par voie orale ou en intramusculaire mais attention il n'est pas recommandé de les administrer au long cours en raison des effets délétères sur la cognition.

Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association d'une hypertonie (90% des cas) à un tremblement (15% des cas), d'une animie* (réduction de la mobilité de la face), d'une rigidité et une abolition du réflexe nasopalpebral et enfin une akathisie*. Il est surtout présent avec les APG et ne concerne que 2% des ASG. Il est réversible à l'arrêt du traitement.

L'akathisie* est l'effet extrapyramidal le plus gênant et invalidant pour le patient, elle consiste en l'impérieuse nécessité d'agir ou de penser. Ces manifestations excitomotrices sont visibles ou non comme l'impossibilité à rester immobile ou une succession de pensées angoissantes. Elles sont difficiles à traiter et à diagnostiquer. Elles sont également plus présentes avec les APG.

Enfin les AP abaissent tous les seuils épileptogènes à un degré variable notamment avec la clozapine. Il faut donc avant toutes prescriptions vérifier les antécédents épileptiques des patients. Des céphalées apparaissent sous aripiprazole, un risque d'accident vasculaire cérébral est à prendre en compte chez les personnes âgées. De plus une somnolence, une apathie, une agitation, une excitation, des insomnies, des convulsions, vertiges, céphalée et enfin des confusions chez le sujet âgé sont d'autres effets indésirables liés au système nerveux.

b. Métaboliques

Une prise de poids liée à l'augmentation de l'appétit et à une réduction du sentiment de satiété est observée dès le début de la prise d'AP (40% des patients concernés), pour se stabiliser à partir du troisième mois.

En 2014, l'équipe du docteur Bak, publie une méta-analyse sur 307 articles répondant à la question de la prise de poids sous AP. Elles ont presque toutes montré un gain de poids sous traitement sauf pour l'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone, pour lesquels une exposition prolongée a entraîné un changement de poids négligeable. Le niveau de gain de poids par AP varie de discret à sévère. Chez les patients naïfs de tout antipsychotiques, le gain de poids était beaucoup plus prononcé pour tout AP. ⁴⁰

La figure 11 montre le gain de poids chez les patients naïfs de traitement AP selon la durée de traitement. Le nombre d'études qui ont présenté des données de gain de poids de 7% chez des patients naïfs de tous antipsychotiques est limité (11 études avec 32 dossiers). Mais la proportion de sujets présentant un gain de poids cliniquement pertinent est statistiquement significative. ⁴⁰

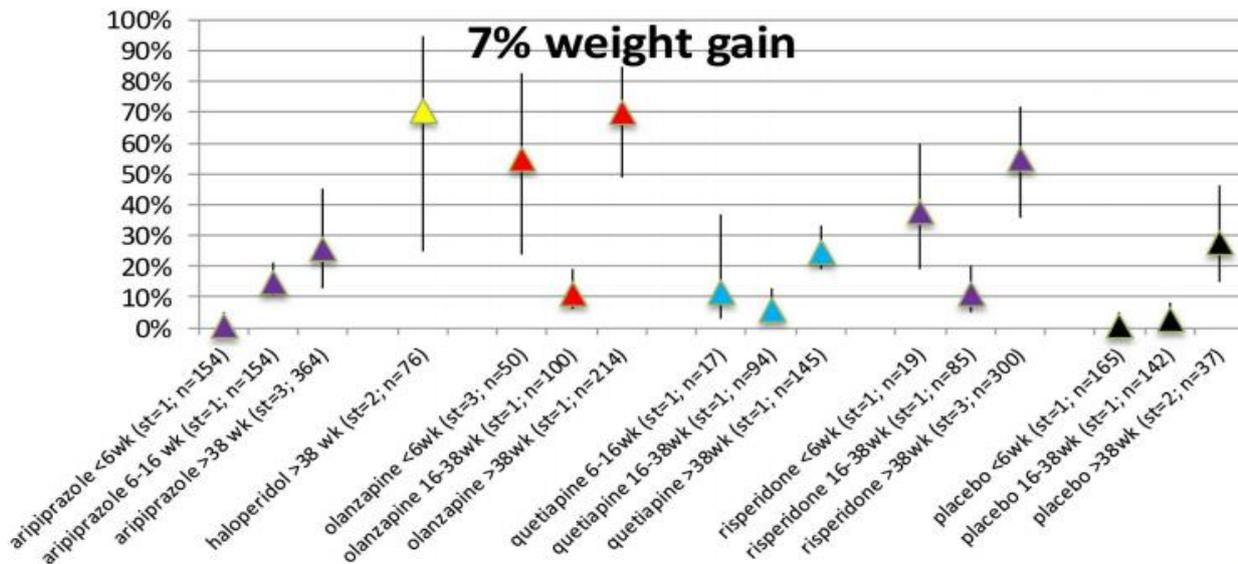


Figure 11 Prise de poids sous antipsychotiques chez des patients naïfs. ⁴⁰

En 2010, l'équipe de l'université de Chicago conduite par Joan M Stachnik publie les données sur l'utilisation de la metformine et du topiramate (indication hors AMM* (*off-label*) en France) dans la prévention et le traitement du gain de poids induit par les AP mais elles sont limitées. Ces 2 agents peuvent être efficaces en aidant les patients à perdre du poids *via* des mécanismes non encore définis.⁴¹

Un diabète principalement de type 2, est également susceptible de se déclarer à la suite de prises répétées d'AP, le risque de le développer est de 9% pour les APG. ⁴² Les médicaments concernés sont les mêmes que ceux qui provoquent la prise de poids : les phénothiazines aliphatiques (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine) et les dibenzodiazépines. Ce diabète est favorisé par le régime alimentaire particulier des schizophrènes (plus riche en matières grasses et en glucides) et à leur mode de vie (sédentarité, tabagisme, absence d'activité physique).

Les dyslipidémies se développent sous dibenzodiazépines. La clozapine et l'olanzapine entraînent une hypertriglycémie. La rispéridone, l'amisulpride, et l'aripiprazole n'entraînent pas de modifications sur le taux de lipides sériques.⁷

c. Endocriniens

Les AP augmentent la libération de prolactine, d'hormone antidiurétique et de *mélanocyte stimulating hormone*. Ils diminuent la sécrétion d'adrénocorticotrophique, de *growth hormone*, de *thyroid stimulating hormone*, de *follicule stimulating hormone*, et de *luteinizing hormone*. Une hyperprolactinémie est susceptible d'entraîner une aménorrhée et une galactorrhée, elle apparaît avec des traitements au long cours avec par exemple l'amisulpride ou l'halopéridol.

Des troubles sexuels apparaissent également. Chez l'homme ils se manifestent par des troubles de l'érection ou de l'éjaculation, chez la femme par une baisse de la libido et des difficultés orgasmiques.

d. Psychiques et cognitifs

Il ne faut pas les confondre avec les symptômes de l'affection initiale, pour ne pas augmenter les doses d'AP. Ils se manifestent par une anxiété, une dépression, des idées suicidaires, une agitation, une agressivité, et ils sont souvent associés aux syndromes extrapyramidaux.

Les AP ont parfois des conséquences délétères sur les performances cognitives (attentives et mnésiques) notamment les AP ayant des propriétés anticholinergiques et/ou antihistaminiques. Pour les éviter, il faut privilégier la monothérapie à dose minimale avec réévaluation régulière de la posologie prescrite.²

e. Cardiaques

Sous AP, il y a toujours un risque d'allongement de l'espace QT, de troubles du rythme, de torsades de pointe et de fibrillation ventriculaire, une affection coronarienne ou des myocardiopathies. Ils multiplient par 2.4 le risque de mort subite, le risque étant dose-dépendant. Une surveillance régulière par ECG est nécessaire.⁴³

f. Neurovégétatifs

L'olanzapine, la clozapine, les phénothiazines aliphatiques ont une bonne tolérance neurologique mais les propriétés anticholinergiques qu'ils possèdent entraînent des modifications de l'humeur, des troubles mnésiques, une sécheresse buccale, une constipation, des troubles de l'accommodation et de la miction.

30% des patients sous clozapine développent une hypotension orthostatique, une sédation, des palpitations et une hypersialorrhée*. Cela est lié aux effets antagonistes des récepteurs α 1-adrénergiques de la molécule.⁷

g. Hématologiques

Le plus connu est l'agranulocytose* sous clozapine, elle est constatée chez 0.4% des patients, il est donc justifié d'assurer une surveillance hebdomadaire systématique de leur numération de la formule sanguine (NFS) chez les patients à risque. L'agranulocytose se produit dans la majorité des cas dans les quatre premiers mois de traitement. Le mécanisme étant auto-immun*, la réintroduction de clozapine par la suite est contre indiquée. Souvent

l'olanzapine est conseillée à sa suite. La phénothiazine entraîne également à forte posologie une agranulocytose en début de traitement. La clozapine peut déclencher également une leucopénie plus fréquemment que l'agranulocytose. Les autres effets indésirables connus sous AP sont une éosinophilie*, une leucocytose* ou une thrombocytopénie*.

h. Le syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques peut se développer avec tous les AP, il est rare mais est très sévère. Les symptômes sont une rigidité, une augmentation de la créatine-phosphokinase, une tachycardie, une hypotension, une transpiration excessive et enfin une hyperthermie supérieure à 38.5°C. Si aucun traitement n'est mis en place, le coma suivi du décès est probable. La réintroduction d'un antipsychotique est déconseillé à la suite de cet épisode, ou possible sous étroite surveillance.²

i. Autres

Sous AP, il n'est pas rare d'observer des effets indésirables ciblés sur le système digestif (constipation, nausées, fausses routes), le système hépatique (élévation des transaminases à une cytolyse hépatique), le système respiratoire (atteint de dyskinésie), la peau (réactions phototoxiques/photoallergiques, pigmentation cutanée et une sensibilisation et des éruptions de contact), au niveau oculaire une cataracte et un glaucome sont probables. Des troubles de la régulation thermique ont été observés. De plus au niveau musculaire des rhabdomyolyses* ont été constatés. Pendant la grossesse et l'allaitement les AP sont prescrits sous certaines conditions et avec la plus grande précaution.

En France il est établi que l'utilisation des neuroleptiques (typiques et atypiques) dans les troubles du comportement est associée à la survenue d'effets indésirables graves, notamment la maladie d'Alzheimer : sur-risque de chutes, d'AVC et de décès.⁴⁴ Les conséquences potentielles de ces effets suggèrent que 20% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités avec des APG doivent être étroitement surveillés. Les neuroleptiques sont souvent prescrits dans les troubles du comportement de la maladie Alzheimer et les épisodes de confusion aigue du sujet âgé. Ainsi les malades d'Alzheimer sont 6 fois plus exposés que les personnes du même âge aux neuroleptiques, avec un taux de prescription chronique de neuroleptiques à 18% en France⁴⁵

Pour conclure, les contre-indications et usages difficiles aux traitements AP ont été définis par la HAS ⁵:

- Troubles hépatiques
- Troubles rénaux
- Troubles cardiovasculaires
- Maladie de Parkinson
- Épilepsie
- Dépression
- Hypertrophie prostatique
- Glaucome (y compris antécédents familiaux)
- Veiller aux hypotensions orthostatiques chez les personnes âgées
- Veiller aux hyper- et hypothermie saisonnières (surtout personnes âgées)

Le tableau VII permet de définir les effets indésirables selon leurs fréquences et les molécules responsables ^{5 46} :

Tableau VII Effets indésirables : définitions, fréquences et molécules impliqués. ^{5 46}

Effets secondaires	Symptômes	fréquence	molécules les plus impliquées
Effets extrapyramidaux précoces	Dystonies (dyskinésies) aiguës	+	Phénothiazines, butyrophénones
	Symptômes parkinsoniens	++	Phénothiazines pipérazinées, butyrophénones
	Akathisie, tasinésie*	++	Phénothiazines pipérazinées, butyrophénones
Effets extrapyramidaux tardifs	dyskinésies tardives	+	tous
	dystonies, akathisie tardives		
Épilepsie		Rare	Clozapine à forte dose
Système nerveux	somnolence, apathie, agitation, excitation, insomnie, convulsions, vertige, céphalée, et confusion		Phénothiazines aliphatiques et pipérazinées, butyrophénones
Syndromes malins des neuroleptiques	Tachycardie, transpiration, hypotension.		butyrophénones (halopéridol) ou phénothiazines
Trouble de la régulation thermique	Présence d'une hypothermie lors d'exposition au froid, et d'une hyperthermie en cas d'exposition à la chaleur.		
Atteintes musculaires	Rhabdomyolyses		
Système digestif et urinaire	Prise de poids, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète	+	Olanzapine, Quétiapine
	rétenion urinaire	+	Phénothiazines aliphatiques
	troubles de la déglutition exposant à des fausses routes, une perte de poids		
	Troubles gastro-intestinaux		
	constipations, des occlusions et des perforations digestives liées aux symptômes anti-muscariniques		Phénothiazines aliphatiques
	Une sécheresse de la bouche liée aux symptômes anti-muscariniques		
Système cardiovasculaire	- Une hypotension artérielle, à l'origine de syncopes chez des patients agités lors d'une utilisation par voie injectable	++	Phénothiazines aliphatiques, certaines butyrophénones (non l'halopéridol)

	tachycardie, arythmie		
	allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et des troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves (torsades de pointes)		
	myocardites		Clozapine
Système endocrinien	hyperprolactinémies,	+	Phénothiazines pipérazinées, éthylbenzamides
	Galactorrhée* et une gynécomastie*	+	Phénothiazines pipérazinées, éthylbenzamides
	troubles sexuels (priapismes*, impuissance, diminution de la libido)	+	Phénothiazines éthylbenzamides
	troubles menstruels	+	Phénothiazines pipérazinées, éthylbenzamides
	augmentation de la fréquence des cancers du sein a été envisagée		
Symptômes hématologiques	Agranulocytose	+	Clozapine
	Leucopénies		
	Troubles thromboemboliques veineux		
Symptômes dermatologique	Photosensibilisations		
	pigmentation cutanée		certaines phénothiazines
	sensibilisation et des éruptions de contact,		
	Ictère		
Système oculaire	Cataractes		Quétiapine
	Tension oculaire liée aux symptômes anti-muscariniques	+	Phénothiazines aliphatiques
Système thyroïdien	hypothyroïdie		Quétiapine ⁵⁴⁶

5) Comparaison des neuroleptiques (HAS 2012)

a. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des antipsychotiques de 1° et de 2° générations.

Leucht *et al.* publient en 2009 une méta-analyse incluant 150 études cliniques randomisées en double aveugle sur 21 533 patients. Seuls les résultats concernant amisulpride, clozapine, aripiprazole, rispéridone, olanzapine et quétiapine ont été présentés. La méta-analyse compare les ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine, rispéridone) aux APG (principalement l'halopéridol) à doses efficaces. Il a été démontré : une efficacité supérieure sur l'amélioration des symptômes (symptômes positifs et négatifs) pour ces quatre ASG par rapport aux APG. De plus, l'aripiprazole et la quétiapine ont été comparables sur l'évolution de la symptomatologie négative aux APG et la quétiapine a été inférieure aux APG sur l'évolution des symptômes positifs ; les ASG ont été supérieurs aux APG sur la diminution de la symptomatologie dépressive à l'exception de la rispéridone qui a été comparable aux APG ; l'olanzapine et la rispéridone ont été supérieurs aux APG sur le taux de rechute mais pas l'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine. Du point de vue de la tolérance, les ASG sont moins souvent associés à l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens que les APG. Les prises de poids ont été plus fréquentes avec les ASG, olanzapine en tête, qu'avec l'halopéridol.⁴⁷

Plusieurs études pragmatiques ont cherché à comparer l'effet des ASG et des APG en situation réelle de traitement. Nous verrons ici les trois suivantes :

• **CATIE** (*Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness*)

En 2001 le NIMH (National Institute of Mental Health : US) lance une étude sur 57 sites aux Etats-Unis dans le but de comparer les APG et ASP en situation réelle de traitement chez 1493 patients schizophrènes pendant 18 mois.⁴⁸

• **CUTLASS** (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*)

L'étude CUtLASS est une étude pragmatique réalisée dans 14 centres NHS (National Health Services Trusts) au Royaume-Uni. Le but était de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement des ASG à celle des APG (CUtLASS 1)⁴⁹ et de la clozapine à celles des autres ASG (CUtLASS 2).⁵⁰

▪ **EUFEST** (*European First Episode Schizophrenia Trial*)

L'étude EUFEST réalisée en collaboration avec le réseau de recherche européen sur la schizophrénie EUFEST (*European First Episode Schizophrenia*), est une étude ouverte randomisée réalisée sur 50 sites européens de 2002 à 2006. Elle avait pour objectif de comparer l'efficacité en pratique réelle des ASG et de l'halopéridol chez des patients ayant un premier épisode de schizophrénie.⁴⁰

Ces trois études n'ont pas permis de démontrer une supériorité des ASG sur les APG. L'olanzapine a été associée à une durée prolongée de traitement avant arrêt dans les études CATIE et EUFEST par rapport aux autres AP. La perphénazine et l'halopéridol ont été plus fréquemment associés que les ASG à des arrêts de traitement pour des effets indésirables extrapyramidaux. Les arrêts de traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets métaboliques étaient plus fréquents avec l'olanzapine dans l'étude CATIE comme le montrait la méta-analyse de Leucht (2009).

b. Comparaison des antipsychotiques atypiques oraux entre eux

Leucht *et al.* ont comparé en 2010 l'efficacité des ASG entre eux chez des patients schizophrènes dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 participants. La méta-analyse a porté sur ces 6 ASG (amisulpride, clozapine, aripiprazole, rispéridone, olanzapine et quétiapine) comparés deux à deux. Il en résulte qu'aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine sur l'évolution de la symptomatologie générale, positive ou négative. De petites différences d'efficacité sur l'évolution de la symptomatologie générale ont été observées pour certains des ASG comparés : l'olanzapine a été plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone. La rispéridone a été moins efficace qu'olanzapine mais supérieure à la quétiapine. Les différences observées entre ASG sur l'évolution de la symptomatologie générale ont été globalement retrouvées sur l'évolution de la symptomatologie positive. Il n'a pas été observé de différence entre les ASG sur l'évolution de la symptomatologie négative à l'exception de la quétiapine qui a été plus efficace que la clozapine dans 2 études.⁵¹

L'interprétation des résultats des méta-analyses reste délicate du fait de l'hétérogénéité des études incluses, de leur durée de suivi limitée, des variations de dosages des différents AP étudiés et du faible nombre d'études disponibles pour certaines comparaisons. Enfin, les critères évalués reposent principalement sur l'évolution de l'état clinique des patients. Ces critères sont pertinents mais ne sont pas suffisants pour rendre compte de tous les facteurs explicatifs du devenir des malades.

c. Recommandations internationales : NICE / PORT

Le NICE (*National Institute for Clinical Excellence in UK*) de 2009 propose une revue systématique des études cliniques comparant les AP, ASG ou APG (la dernière révision date de 2002). Elle préconise pour les patients nouvellement diagnostiqués d'instaurer un traitement AP oral en tenant compte des bénéfices attendus et du profil de tolérance de chaque produit (risque de symptômes extrapyramidaux, d'effets métaboliques et de prise de poids notamment). Le choix du traitement sera fait conjointement avec le patient. Il convient donc de raisonner davantage à l'échelle individuelle et de sélectionner la molécule et la formulation la mieux adaptée à un patient et à une situation donnée en fonction du profil d'efficacité et de tolérance.⁵²

Le PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team psychopharmacological treatment recommendations*) de 2009 recommande chez les patients nouvellement diagnostiqués l'utilisation d'un AP autre que la clozapine et l'olanzapine (en raison de leurs effets indésirables). Il recommande la prescription d'un AP autre que la clozapine choisi en fonction de la préférence du patient, de la réponse antérieure au traitement, de la susceptibilité individuelle aux effets secondaires, de l'observance, des facteurs de risque, du profil de tolérance des AP et du traitement au long cours envisagé.⁵³

Malgré tout, la clozapine reste le traitement de référence dans le traitement de la schizophrénie résistante (absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux AP différents, y compris un ASG, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante).

L'HAS⁴⁴ conclut que les données actuelles ne permettent pas de privilégier un AP plutôt qu'un autre. Le choix thérapeutique repose sur les bénéfices attendus et les profils de tolérance des différents AP, l'expérience de traitements antérieurs, les facteurs de risque et la préférence du patient. Tout en intégrant l'âge des patients, les conditions de vie, la symptomatologie de la pathologie, l'acceptation des soins et les résistances aux traitements qui sont les points clés variant entre chaque patient à évaluer par le thérapeute.

Dans ce contexte thérapeutique complexe, l'intérêt actuel se porte sur tout produit disposant d'un profil particulier d'action, d'effets indésirables moindres ou de formes d'administration innovantes. La posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens). La monothérapie antipsychotique est à privilégier. Il est essentiel d'associer les traitements médicamenteux actuels à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales. Comme nous allons en discuter.

6) Place des antipsychotiques sur le marché mondial

Les antipsychotiques représentaient en 2012 un marché de 17.1 milliards d'euros qui est en décroissance de 14% du fait de la perte de brevet pour la quétiapine et l'aripiprazole. Soixante pour cent de ce marché est consacré à l'indication de schizophrénie. Les quarante pour cent restant sont consacrés à la dépression et aux troubles bipolaires notamment, ce qui permet à l'industrie d'élargir son marché au delà de l'indication première des antipsychotiques.

La prescription hors AMM* des antipsychotiques et courante, en 2011 Alexander *et al*⁵⁴ publient les résultats d'une étude réalisée entre 1995 et 2008 qui présente l'évolution des prescriptions antipsychotiques aux Etats-Unis. Le nombre des prescriptions d'antipsychotiques a quasiment triplé, passant de 6,2 millions à 16,7 millions. En 2008, neuf millions d'ordonnances ont été rédigées hors AMM. Ces antipsychotiques en fait, sont désormais de plus en plus utilisés dans la prise en charge de psychoses non compliquées, de troubles du comportement, de dépression, voire d'anxiété. Le coût de ces délivrances hors AMM était de 6 milliards de dollars en 2008.

Le tableau VIII présente la place des antipsychotiques sur le marché mondial en 2012, on constate que 89% du marché se concentre sur 6 produits, en tête l'aripiprazole.

Les formes retards* vont venir compenser en partie l'arrivée de génériques avec par exemple la palipéridone retard (Xeplion) en 2012 aux USA, 2013 pour la France et 2016 au Japon. Ces formes retards ne représenteront qu'un quart du marché (en valeur) en 2020.

Tableau VIII Place des antipsychotiques sur le marché mondial

	Marché mondial des antipsychotiques (%)	Laboratoires	Générique
Aripiprazole	31%	BMS/OTSUKA	
Quétiapine	22%	AZ	oui : ventes + 15%
Olanzapine	14%	Lilly	oui : ventes + 38 %
Risperidone	11%	J&J	oui : ventes + 21%
Ziprazidone	4%	Pfizer	oui : ventes + 41 %
Paliperidone	7%	J&J	
Others	11%		

La figure 12 présente le marché des antipsychotiques en terme de chiffre d'affaire. L'union européenne représente 1.8 milliards d'euros de chiffre d'affaire, les Etats-Unis 3.7 milliards d'euros et le Japon 1.4 milliards d'euros. Au niveau européen, L'Allemagne est en tête et englobe 33% du chiffre d'affaire. La France est seconde avec 23% puis l'Espagne 19%, l'Angleterre 15% et l'Italie 10%.

Le tableau VIII et la figure 12 et l'ensemble des données présentées font partie du rapport de décision, ressources schizophrénie de 2011 des laboratoires Pierre Fabre.

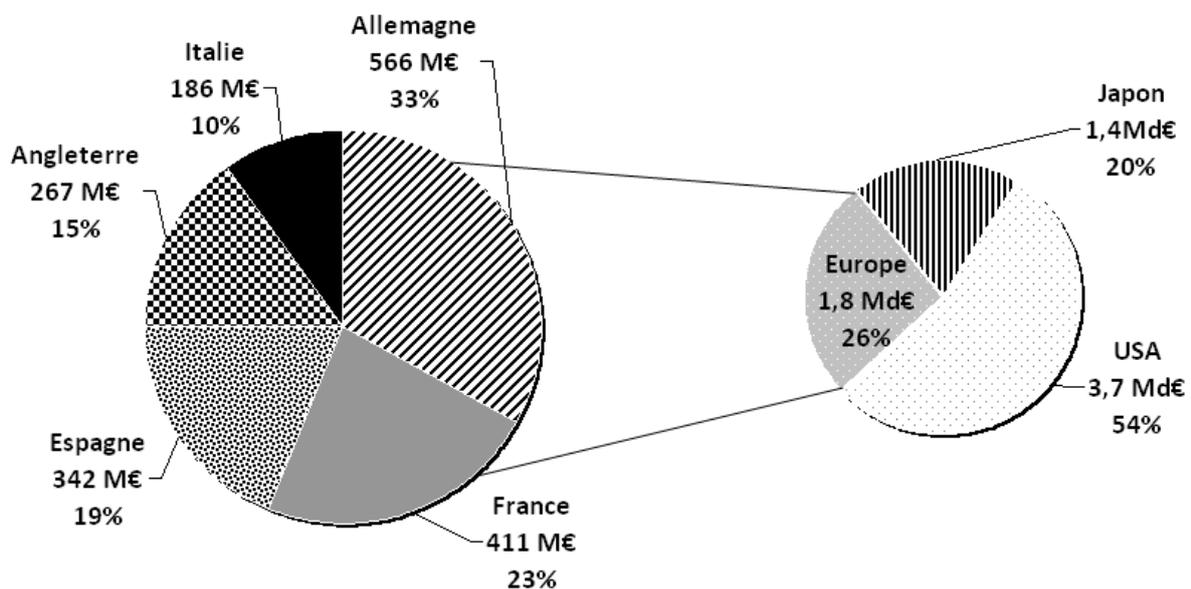


Figure 12 Marché mondial des antipsychotiques

Pour conclure, le marché des antipsychotiques continue à progresser, la France garde une position stratégique sur le marché européen. On constate une hausse importante des prescriptions d'antipsychotiques hors AMM qui ne peut que « ravir » les industries pharmaceutiques, et appuyer une tendance culturelle ancrée, où les patients pensent bénéficier d'une nouvelle molécule sans danger proposée par leur médecin. Enfin l'arrivée sur le marché des formes retards n'empêchera pas la perte des brevets et l'arrivée des génériques.

B. Les autres traitements biologiques et psychologiques

La prise en charge de la maladie est difficile, elle dépend de chaque profil de patient. La multiplicité et la diversité des symptômes la rendent difficile. En raison du manque de connaissances relatives aux bases biologiques et environnementales de la maladie, les traitements et thérapies sont essentiellement symptomatiques. Ils améliorent néanmoins la vie des patients et peuvent conduire à une rémission durable.

Les AP ont révolutionnés la prise en charge des patients. Malgré tout ils ne guérissent pas la maladie, ils ne font qu'atténuer les symptômes, réduire les taux de rechutes et entraînent de nombreux effets indésirables. L'observance et la compliance des patients laissent encore à désirer, beaucoup trop de patients sont encore dans le déni, ou interrompent leur traitement (effets indésirables, oublis ...).

Il est donc essentiel de mettre en place un programme de réadaptation avec un ensemble de thérapies psychoéducatives, cognitivo-comportementales, motivationnelles, de remédiation cognitive et également des techniques de neurostimulation (électroconvulsivothérapie et stimulation magnétique transcranienne). Il faut les associer à un soutien social pour planifier et réaliser les activités qui s'inscrivent dans une routine quotidienne, pour que le patient évite de se replier sur lui-même.

Nous allons discuter ici de ses différents traitements non pharmacologiques qui sont un appui non négligeable dans la prise en charge de la maladie.

1) L'électroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) introduite en 1938 repose sur l'induction de crises convulsives à visée thérapeutique par l'administration d'un stimulus électrique (15-30 secondes) dont la fréquence est variable au niveau du cerveau *via* des électrodes appliquées sur le scalp. On utilise une anesthésie de courte durée ainsi que des myorelaxants pour limiter les douleurs. On surveille les ECT par un électroencéphalogramme (EEG) et par l'observation des convulsions au niveau d'un avant bras.

Les effets indésirables des ECT sur le système cardio-vasculaire sont rares (arythmies cardiaques, ischémies, infarctus). Des effets indésirables de type cognitif peuvent également être observés, mais une grande variation inter-individuelle est observée dans la durée et la sévérité de ces effets. Des troubles de la mémoire rétrograde sont présents et mettent plusieurs semaines, voir plusieurs mois à se résoudre.

Plus fréquemment, l'ECT entraîne des améliorations des capacités d'attention et de concentration, elles évoluent en parallèle à l'amélioration clinique. D'une manière plus générale, des maux de tête, des douleurs musculaires généralisées, et des nausées/vomissements sont présentes, elles disparaissent spontanément ou à l'aide de traitements antalgiques et/ou antiémétiques.

L'ECT ne doit être proposée que lors de schizophrénies résistantes car aucun avantage n'a pu être mis en évidence par rapport au traitement pharmacologique. L'ECT doit être considérée dans la catatonie (symptômes thymiques sévères), car la littérature a confirmé son efficacité dans de tels cas.^{7 15}

2) La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne ou *Transcranial magnetic stimulation* (rTMS) semble parfois être efficace chez des patients résistants aux traitements, ou en adjonction aux AP. Les modalités de son utilisation doivent encore être optimisées, elle n'est pas reconnue encore aujourd'hui. Cette thérapie consiste à stimuler les neurones corticaux de manière non invasive par l'induction d'un champ magnétique bref, de forte intensité. Quelques séances menées sur une courte période peuvent permettre de réduire drastiquement la survenue d'hallucinations auditives (stimulation du cortex pariéto-temporal), d'améliorer les symptômes positifs et d'atténuer les symptômes négatifs pendant plusieurs mois.

Par rapport à l'ECT, la rTMS est mieux tolérée, on ne passe pas par une anesthésie et elle engendre moins d'effets indésirables.

Il a été montré que la rTMS à basse fréquence appliquée au niveau temporo-pariétal gauche est efficace à court terme sur les hallucinations auditives résistantes aux traitements AP. Le tableau IX reprend différentes publications sur des essais de rTMS à basse fréquence réalisés sur un petit nombre de sujets.⁷

Tableau IX Efficacité de la rTMS dans le traitement des hallucinations auditives résistantes au traitement médicamenteux. ⁷

Auteurs	n =	Site de stimulation	comparateur	Nombre total de stimulations	Effets rTMS	Durée effet
Hoffman et al. 1999	3	Temporo pariétal gauche	Placebo croisé	2400	Amélioration significative	2 semaines
Hoffman et al. 2000	12	Temporo pariétal gauche	Placebo croisé	2400	Amélioration significative	2 semaines
D’Affonso et al. 2002	8	Gyrus temporal supérieur	absent	12000	Amélioration significative	-
Hoffman et al. 2003	24	Temporo pariétal gauche	Placebo parallèle	8000	Amélioration significative	> 15 semaines pour 52 % des patients
Poule et al. 2004	10	Temporo pariétal gauche	Placebo croisé	10000	Amélioration significative	> 8 semaines pour 50% des patients

« Il semble nécessaire de développer les études de recherche fondamentale pour comprendre le mécanisme d’action de la rTMS et ainsi améliorer son efficacité. Enfin, une fois son efficacité établie de façon rigoureuse scientifiquement, la TMS devra probablement dans le futur combiner la définition de paramètres standardisés de stimulation pour une pathologie donnée et une adaptation individuelle de ces paramètres, pour une utilisation aussi bien curative d’un épisode aigu que prophylactique de prévention des rechutes. » ⁵⁶

René Benadhira

3) Les psychothérapies

Les traitements médicamenteux doivent toujours être associés à des psychothérapies de soutien, leur but est d’aider les patients à s’adapter à la réalité et à trouver des modes relationnels satisfaisants. Il existe donc plusieurs formes de psychothérapies :

- Les psychothérapies d’inspiration psychanalytique
- Les psychothérapies cognitivo-comportementales qui facilitent le développement de nouvelles compétences sociales et relationnelles chez des patients en insuffisance.
- Les thérapies de groupe peuvent être adaptées pour des patients dont la prise en charge individuelle est complexe.

- Les thérapies familiales peuvent être également essentielles, car très souvent les difficultés rencontrées au sein de la famille pérennisent les troubles mentaux et affectifs du patient, elles sont donc utiles pour faire prendre conscience aux proches des effets négatifs que peuvent avoir sur lui des attitudes trop critiques ou au contraire d'hyperprotection, qui favorisent son sentiment de culpabilité. ^{7 57}

4) Les prises en charge psychosociales

La désinsertion sociale, professionnelle et affective qu'entraîne la schizophrénie rend la prise en charge socio-thérapeutique indispensable. Un projet socio-professionnel ou occupationnel construit sur un suivi en hôpital de jour ou de nuit, en foyers thérapeutiques, en centres d'accueil thérapeutique à temps partiel, en centres d'aide par le travail, en ateliers protégés ou sur la base d'emplois protégés est de la plus grande importance.

L'accompagnement personnalisé de chaque patient est essentiel, pour offrir des perspectives d'évolution adaptées à ses capacités et à ses besoins. ^{7 57}

5) La remédiation cognitive

La remédiation cognitive repose sur un ensemble de techniques rééducatives qui reposent soit sur l'entraînement des fonctions déficitaires soit sur le développement des fonctions préservées. C'est un axe central des programmes de réhabilitation qui a pour but de compléter l'action de la psychothérapie standard et des traitements pharmacologiques.

Il est important de distinguer les thérapies cognitives et comportementales et la remédiation cognitive. Les thérapies cognitives et comportementales s'attachent aux contenus de la pensée, aux croyances et aux schémas de pensées sous-jacents à ces croyances. Enfin les cibles de la remédiation cognitive sont de nature différentes on distingue quatre grands types d'approches (d'après Christine Passerieux et Nadine Bazin). ⁵⁸

- L'entraînement cognitif des capacités de base

Il s'agit d'un entraînement intensif ciblé sur une compétence cognitive qui vise à une amélioration des performances du sujet, là où il est initialement déficitaire.

L'objectif est d'augmenter le recrutement des neurones dédiés à une fonction cognitive et/ou de favoriser la mise en place de systèmes palliatifs par une pratique intensive d'une tâche. Le principe étant l'intensité de l'entraînement, l'ordinateur est très souvent utilisé.

Un programme de ce type, RehaCom initialement développé pour les patients ayant des lésions cérébrales, est disponible en France.

- L'apprentissage de stratégies

Il s'agit d'améliorer les performances d'un sujet en lui apprenant progressivement les stratégies utiles à une meilleure réalisation de la tâche et une meilleure exploitation de la compétence ciblée, plutôt qu'un apprentissage qui répéterait sans cesse une tâche pour l'automatiser.

- Les approches par compensation

Il s'agit d'approches qui manipulent l'environnement pour diminuer le coût cognitif.

- L'apprentissage sans erreur : son principe est d'éviter la survenue d'erreurs, en décomposant la tâche en sous-tâches élémentaires et simples qui sont d'abord apprises jusqu'à une parfaite automatisation puis intégrées dans une séquence plus complexe et ainsi de suite.

- L'adaptation de l'environnement du sujet procède de l'observation que les patients ont du mal à initier les comportements adaptés de la vie quotidienne et à maintenir le déroulement. Il s'agit d'aménager leur lieu de vie, pour « indiquer » le comportement adapté, décourager la distraction et aider à la poursuite de l'action initiée.

- Les programmes intégrés

Il s'agit de programmes « complets », combinant la remédiation cognitive et thérapie cognitivo-comportementale. Une dizaine de programmes sont développés en anglais, quatre sont disponibles en français. Trois autres programmes sont en cours de développement et se concentrent davantage sur la cognition sociale (INT TomRemed et Gaia) axe qui faisait défaut dans les programmes précédents. En effet, ils s'attachaient préférentiellement à la rééducation des dysfonctions neurocognitives, ne prenant pas en compte les troubles de la théorie de l'esprit et les troubles du traitement de l'information.

L'**IPT** (*Integrated Psychological Therapy*), développé sur l'hypothèse de Brenner (1994), qui pensait qu'il devrait être nécessaire de commencer par rééduquer les déficits élémentaires avant d'agir sur les niveaux complexes.

Le patient assiste à deux ou trois séances par semaine en groupe avec un thérapeute pendant plusieurs mois. L'IPT suit cinq modules hiérarchisés portant successivement sur (1) l'attention, la mémoire et la flexibilité des processus cognitifs (2) les perceptions sociales et émotionnelles (3) le langage et les fonctions exécutives (4 et 5) les habiletés sociales et la résolution de problèmes de la vie quotidienne. En 2006, La méta-analyse de Roder apporte la confirmation de l'impact de l'IPT (effet de taille modéré) sur le fonctionnement cognitif, psychosocial et l'intensité des symptômes. Cette méta-analyse portait sur trente études et 1 393 patients. ⁵⁹

Le **RECOS** est un programme de Remédiation cognitive développé par Vianin en 2007 pour les patients atteints de schizophrénie ou de trouble associé. Il est composé de cinq modules (mémoire verbale, mémoire et attention visuo-spatiales, mémoire de travail, attention sélective, raisonnement) il permet un entraînement adapté spécifiquement au bilan de chaque patient. Le but est d'apprendre au sujet à mieux s'organiser.

La **TRC** est une thérapie individuelle par remédiation cognitive créée par Delahunty et Morice en 1993⁶⁰. Le programme est composé de trois modules (flexibilité cognitive, mémoire, et planification). En 2007 Wykes⁶¹ montre l'intérêt de cette thérapie notamment dans le fonctionnement social. Le programme est fortement implanté dans le dispositif de soins, sa personnalisation pour chaque patient est un plus.

L'**EMC** est un entraînement des habiletés métacognitives, composé d'un ensemble de modules de thérapie cognitive et comportementale menés en groupe. Il s'agit d'aider les patients à prendre conscience de leur biais de raisonnement et à s'en dégager, sans cibler réellement les processus sous-jacents.

III. Essais cliniques de phase II : Preuve de concept

Nombreuses sont les raisons de l'échec des médicaments, certains ne sont pas capables d'interagir avec leur cible pharmacologique, ou alors ils l'atteignent mais les effets obtenus ne correspondent pas à l'effet escompté, d'autres se révèlent dangereux. Le défi aujourd'hui est de réaliser des études cliniques précoces, afin de pouvoir évaluer le potentiel d'une nouvelle molécule sans attendre les résultats de la phase III, impliquant un nombre élevé de patients. Les études de preuves de concept (POC) sont la meilleure façon de poursuivre ou d'arrêter la vie d'une nouvelle molécule au bon moment, avant qu'elle ne soit mise sur le marché et qu'elle n'affecte les finances des laboratoires. C'est l'étape essentielle pour développer les études exploratoires du produit pour le sponsor. Pour introduire l'intérêt des POC, nous présenterons la place de la France dans la recherche clinique internationale, d'après le rapport des entreprises du médicament (LEEM) de 2012. Enfin nous ferons le bilan des POC dans la schizophrénie.

A. Place de la France dans la recherche clinique internationale - rapport du LEEM 2012

La sixième édition (2012) de l'enquête du Leem sur « la Place de la France dans la recherche clinique internationale » regroupe 30 laboratoires et près de 420 études internationales de phases 2 et 3 (contre 328 en 2010), incluant 247 000 patients entre le 1er janvier et le 31 décembre 2010.⁶² Au sein de la compétition internationale, la France parvient à maintenir globalement sa position avec : 6,5% des patients recrutés (7,6% en 2010), 33% des études de phases 2-3 proposées et réalisées en France, un retour au niveau de 2008 après les 28% de 2010. Cette étude nous permet de prendre conscience de la place de l'aire thérapeutique SNC/Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer, comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Le tableau X montre que dans les essais de phase II/III, l'aire thérapeutique oncologie et onco-hématologie est celle qui englobe le plus d'essais cliniques. Contrairement à l'aire rhumatologie/inflammation pour laquelle il y a le moins d'essais cliniques. Concernant l'aire SNC/Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer on constate que le nombre d'étude est parmi les plus faible.

Tableau X : Analyse de 559 études dans l'Enquête 2012 du LEEM en fonction des phases et de l'aire thérapeutique.⁶²

aires Thérapeutiques	Nombre d'études				Total par aire
	Phase I et I/II	Phase II	Phase III	Phase IV	
Anti-infectieux/Virologie/Vaccins	6	26	38	3	73
Autres + Maladies rares	37	25	56	11	129
Cardio-vasculaire/Diabète/Métabolisme	5	15	49	7	76
Inflammation/Rhumatologie	1	5	35	1	42
Oncologie/Onco-hématologie	44	51	69	5	169
SNC/Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer	17	17	35	1	70
Total	110	139	282	28	559

Le tableau XI permet de visualiser la légère diminution du nombre d'étude de phase II/III en psychiatrie et neurologie, tout comme le nombre de patients inclus dans les études et les centres. Enfin la vitesse de recrutement des patients est en net recul.

Tableau XI Evolution des essais cliniques de phase II/III entre 2010 et 2012 ⁶²

Aire thérapeutique	Enquête	Nbre d'études	Nbre de patients	Nbre de centres	Nbre moy de patients par étude	Nbre moy de patients recrutés par centre	Vitesse de recrutement*
Neurologie	2012	34	599	141	18	3.9	0.7
	2010	32	654	138	20	4.6	0.9
Onco/onco-hématologie	2012	120	3288	813	27	3.7	0.4
	2010	92	2998	636	33	4.0	0.4
Ophthalmologie	2012	6	52	22	9	2.7	0.4
Psychiatrie	2012	15	442	89	29	3.7	0.4
	2010	18	622	117	35	4.7	0.7
Maladie rare	2012	8	117	30	15	4.2	0.3
	2010	5	51	17	10	4.7	2.6
Vaccins	2012	13	3599	121	277	24.3	21.8
	2010	8	5688	112	711	43.5	27.7
Respiratoire	2012	23	990	262	43	4.3	0.6
	2010	9	305	54	34	5.8	1.2
Autres	2012	24	1400	139	58	5.6	0.8
	2010	32	1316	170	41	14.9	2.8

*Nbre moy de patients recrutés par mois par centre

Ce rapport nous permet de visualiser la place de l'aire psychiatrique, et de nous rendre compte de la baisse des activités de recherches dans ce domaine depuis quelques années. Cela est-il du à des difficultés de recrutement liés à la pathologie et à son caractère instable ou alors à la baisse d'attractivité de la France dans ce domaine ? Beaucoup de questions subsistent. Nous allons à présents définir les POC et montrer leurs intérêts majeurs dans la recherche.

B. Preuve de concept

1) **Définition**

« POC is reached when the cumulative weight of evidence supports the belief that the drug is sufficiently likely to reach the project objective to justify the resources required for the next major cycle of investment. » Paul Rolan.

«La preuve de concept est atteinte lorsque les éléments de preuve cumulés étayent la conviction que le médicament a un potentiel suffisant pour atteindre l'objectif du projet et justifier les ressources nécessaires pour le prochain cycle majeur de l'investissement ».

Les preuves de concept sont de véritables interfaces entre la science et la médecine. Elles regroupent un petit nombre de patients bien défini, qui est généralement déterminé par l'objectif principal de l'essai, le nombre de sujets doit être suffisamment grand pour qu'on puisse détecter l'effet du médicament, mais en parallèle il faut exposer un minimum de sujets à un médicament expérimental.

L'objectif est de tester la pertinence des hypothèses du mécanisme d'action d'une nouvelle molécule et d'obtenir des premières données d'efficacité et de tolérance le plus rapidement possible. Il est également fréquent que les études de POC soient effectuées pour répondre à un objectif secondaire : explorer une relation dose-réponse.

Les POC permettent d'éliminer à un stade précoce du processus de recherche clinique, les composés inefficaces, présentant un risque, ou ayant un coût trop élevé. Les composés entrent en phase confirmatoire de développement clinique, seulement quand la phase de preuve de concept est validée. Le but étant d'être en mesure de prendre des décisions éclairées quant au devenir de nouvelles molécules le plus précocement possible. (tableau XII)

Il faut déterminer le niveau de risque acceptable :

Les POC qui nécessiteraient un faible niveau de preuve (les conséquences d'une conclusion fautive sont faibles alors que le bénéfice de la rapidité est élevé) concernent : le traitement révolutionnaire dans la maladie mortelle pour laquelle il n'y a pas de traitement (les risques sont tolérables), des programmes avec des coûts faibles ou des programmes avec plusieurs candidats de remplacement (le remplacement d'un candidat arrêté à tort est peu coûteux).

Les POC qui nécessitent un haut niveau de preuve (les conséquences d'une mauvaise décision à partir de la POC sont importantes alors que le bénéfice de la rapidité est faible) concernent : amélioration marginale dans un marché encombré, programmes avec des coûts

élevés, ou programmes avec peu ou pas de candidats de remplacement (l'arrêt d'une POC faussement négative coûte cher).

Pour réussir une POC, le développement doit être rapide et efficace, les objectifs du programme et les exigences doivent être claires et précises, l'ensemble des données pré cliniques doit être parfaitement examiné car elles sont la clé, le projet de développement également, son ajustement rapide ainsi que sa vitesse d'exécution. Enfin les marqueurs pharmacodynamiques doivent être appropriés pour démontrer l'effet sur la cible.⁶³

Tableau XII Preuve de concept : rôles et importances ⁶³

Preuve de concept	
Efficacité	preuve de mécanisme d'action critères cliniques cibles population cible identifiée et diagnostic complémentaire identifié
Pharmacocinétique	cible du médicament PK / PD dose et schéma posologique
Sécurité	effets sur la cible et en dehors. mesures cliniques en rapport avec les résultats précliniques
Pharmaceutique	formulation processus de fabrication coût des matières premières
Commercial	différenciation par rapport aux concurrents propriété intellectuelle assurée (brevet approuvé) le patient accepte de payer ou remboursement
Réglementation	indication reconnue population cible et paramètres d'évaluation acceptables

2) *Position*

La recherche clinique recouvre l'ensemble des recherches à visées médicales menées sur l'être humain. Elle se distingue de la recherche fondamentale qui se situe en amont de l'observation et/ou de l'intervention sur l'être humain. Elle est le dernier maillon du processus de recherche. Elle a pour but l'amélioration des connaissances sur le médicament ou la pathologie étudiée, une meilleure prise en charge du patient pendant les soins ainsi que post traitement.

La phase pré clinique consiste en l'étude de la molécule, la structure, l'effet sur les cellules, l'effet sur l'animal (comportement, biologie), la détermination des organes cibles. À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée (maximal tolerated dose, MTD) par l'animal, la dose sans effet observable (NOEL) et la dose sans effet adverse observable (NOAEL).

A la suite des essais pré-cliniques, quatre autres phases d'études vont se succéder. Lors des phases I, II, III les candidats médicaments sont testés sur l'homme avant la mise sur le marché du médicament ; la phase IV a lieu à la suite de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Le tableau XIII représente les 4 phases de développement clinique du médicament.

Les POC se situent au niveau des phases II. On distingue dans les phases II, la phase IIa correspondant aux études POC, et la phase IIb aux études *dose ranging* (recherche de la dose optimale).

Tableau XIII les quatre phases d'études cliniques.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Définition	Les essais de phases I sont les premières études effectuées sur l'Homme d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle association de molécules.	Les essais de phase II visent à évaluer l'activité de la molécule sur les patients	Essais cliniques démontrant la preuve de l'intérêt d'un médicament expérimental (nouvelle substance active, avant AMM) chez le malade. comparaison au placebo et/ou traitement de référence	Essais réalisés après la mise sur le marché du médicament en dehors du développement de nouvelles indications
Objectif(s)	Evaluer la tolérance en fonction de la dose. Détermination de la dose maximale tolérée	Mettre en évidence l'activité thérapeutique du principe actif.	Procéder à une évaluation à moyen terme de sa pharmacodynamie en situation thérapeutique.	Préciser le maniement du médicament sur des terrains particuliers, en association avec d'autres médicaments. Etudes observationnelles dans la vraie vie
	déterminer la dose optimale recommandée pour la phase II.	Evaluer la sécurité d'emploi du produit à court ou moyen terme.	Ajustement des doses	Comparer son activité à d'autres médicaments dans la même indication
	Réaliser les premières études de pharmacocinétique clinique	Déterminer la dose optimale ou la fourchette de doses	Confirmer sa sécurité d'emploi dans ces conditions expérimentales à long terme (au moins un an).	Affiner sa posologie
		Continuer les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.	→ Dans le but d'évaluer le rapport bénéfice risque	Mieux comprendre son mécanisme d'action Pharmacovigilance
pré requis	Validation de la phase préclinique. Profils pharmaceutique Pré-requis réglementaire toxicologique correspondant	Validation de la phase 1 Tolérance et profil pharmacologique.	La population cible La dose optimale du traitement. Le type et le niveau : - L'activité de la molécule sur la pathologie. - d'interactions médicamenteuses	Il faut avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
Nombre de sujets	Entre 9 et 12 par niveau de dose évalué	Entre 50 et 100 par groupe de traitement	Doit être représentatif de la population traitée. (critère de sélection plus large)	Nombre important
Durée de l'étude	Moins de 2 ans Varie selon le nombre de sujets à inclure et le nombre de centre(s) inclus.	Entre 1 et 2 ans Varie selon le nombre de patients, le nombre de centre(s) inclus et les critères de sélection prédéfinis	Durée plus importante en rapport avec l'évolution spontanée ou sous traitement Varie selon le nombre de patients et le nombre de centre(s) inclus.	Doit être en cohérence avec l'AMM.
Critère d'évaluation principal	Tolérance clinique	Réponse clinique	Réponse / rémission / récurrence.	Tolérance

3) Design d'une étude

a. Plans d'expérience

De nombreux types de plans d'expérience existent, les plus utilisés sont les plans en groupes parallèles et en cross-over.

Le choix entre plusieurs plans doit être fait en tenant compte de leurs avantages et leurs inconvénients. Le choix du plan détermine : la méthodologie statistique à employer pour l'analyse et le nombre de patients à inclure dans l'étude. Un plan d'expérience est choisi de manière à optimiser la puissance des tests statistiques tout en minimisant le nombre de patients à inclure dans l'étude.

Plan parallèle (figure 13)

Certainement le plan le plus simple et le plus utilisé. L'ensemble des patients est divisé en plusieurs groupes homogènes, de même taille en général, de manière à avoir une comparaison statistique la plus « efficace » possible. Chaque patient reçoit un traitement et un seul. Ce plan d'expérience est préférable pour le patient car il est moins long que le plan en cross over, il entraîne moins de perdus de vue. La méthodologie statistique est simple. Attention toutefois à la comparabilité des groupes de traitement. La variabilité entre les sujets (variabilité interindividuelle) peut être importante et doit être prise en compte dans les calculs statistiques.

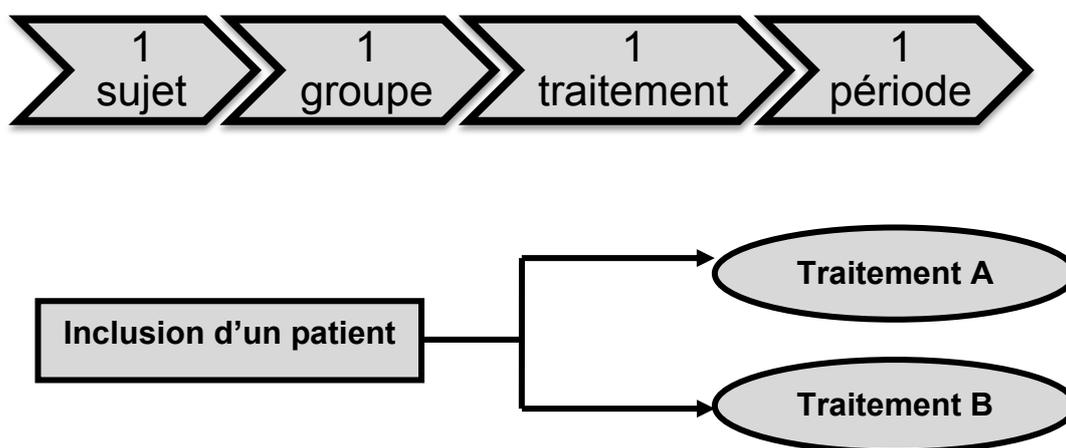


Figure 13 Principe du plan expérimental : parallèle

Plan en cross-over (figure 14)

Dans ce type d'essai, le sujet est son propre témoin et reçoit donc successivement deux traitements. Chaque patient reçoit soit (traitement A puis B) ou (traitement B puis A). Il est indispensable d'étudier simultanément l'effet des traitements et également l'ordre d'administration. Ce type d'essai est plus long pour un sujet, souvent décourageant, et risque d'entraîner plus de perdus de vue. Le nombre de sujets nécessaire est plus faible, chaque patient étant « utilisé » plusieurs fois réduisant ainsi la variabilité interindividuelle. Enfin aucun traitement administré au cours d'une phase ne doit influencer les résultats de la phase suivante : une période de sevrage ou *wash out* est nécessaire entre chaque période de traitement.

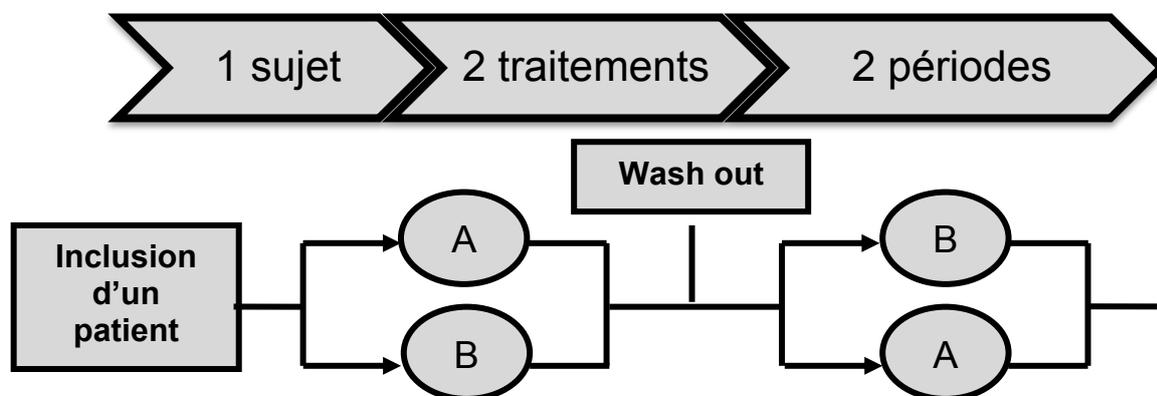


Figure 14 Principe du plan expérimental : Cross Over

b. La randomisation

Il y a un risque de biais de sélection chaque fois qu'il existe une différence initiale dans la répartition, entre les groupes comparés, d'un facteur qui conditionne la valeur du critère de jugement. Pour l'éviter, la nature du traitement que reçoit un patient ne doit dépendre d'aucun facteur susceptible d'influencer le résultat. L'allocation du traitement ne doit dépendre ni de la gravité de la maladie, ni des caractéristiques du patient, ni du contexte des soins donnés au patient. Seule une attribution au hasard peut garantir la totale indépendance de la nature du traitement donné vis-à-vis de ces facteurs. Ainsi, chaque patient, quelles que soient ses caractéristiques, a la même probabilité de recevoir un traitement ou l'autre. La randomisation crée deux groupes initialement comparables. L'un de ces groupes recevra le traitement étudié, l'autre non. Ainsi durant l'essai, ces deux groupes ne différeront que par un seul facteur : le traitement. Si à la fin de l'essai une différence est notée entre les deux groupes, elle ne pourra pas provenir d'une différence initiale dans la population. Cette différence sera due en fait à la seule différence qui existe entre les groupes : la nature du traitement qu'ils reçoivent.

c. Le placebo

Le placebo est une substance, forme pharmaceutique ou tout autre traitement dénué d'action pharmacologique. Cependant des effets indésirables (céphalées, asthénie, nausées, vertiges, érythèmes, hypotension, œdème angioneurotique...) ont été observés. De plus une dépendance est possible.

Il est reconnu que dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, il y a toujours une part liée à des facteurs extérieurs, à l'effet pharmacologique propre et qui constituent l'effet placebo. L'effet placebo est l'écart positif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. L'effet placebo existe dans tous les domaines thérapeutiques à des degrés divers, incluant la psychiatrie. Il est observé dans tous les essais thérapeutiques de psychotropes y compris dans les schizophrénies et les états maniaques. Dans la dépression l'effet placebo peut être rapporté chez près de 50 % des sujets.

Les facteurs influençant l'effet placebo sont nombreux, ils sont liés au médicament lui-même (forme galénique et voie d'administration, posologie, effets indésirables, nom, coût, mode de délivrance, nouveauté), au médecin (attention portée, communication, compassion, rituel de l'ordonnance, cadre de la prescription, personnalité, titres, notoriété ...), le malade (type de symptôme, niveau d'attente, espoir, confiance en son médecin, suggestibilité, conformisme, expérience passée ...).⁶⁴

Dans le cadre d'un essai thérapeutique, le patient reçoit plus d'attention que dans le suivi habituel : nombre de visites plus important, examens complémentaires plus nombreux, il est également demandé au patient d'être plus attentif à ses symptômes.

Il existe trois types de profil patient / placebo :

- Placebo répondeur : **effet placebo**
- Placebo résistant : **non-répondeur**
- Placebo négatif : **effet nocebo** (écart négatif constaté entre le résultat thérapeutique observé et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie, il entraîne l'aggravation de la maladie et des effets indésirables lors de la prise du placebo).

Il y a un débat sur l'utilisation de placebo dans les essais cliniques dans le traitement de la schizophrénie. Les préoccupations concernant les questions d'éthique et de faisabilité ont été soulevées. Cependant, la sensibilité du test ne peut pas être garantie même dans des essais bien conçus et menés, si un bras placebo n'est pas inclus. Les essais historiques ne

sont pas utiles pour les essais cliniques en cours, puisque le concept de la maladie, les critères de diagnostic et les critères d'efficacité ont changé. Au cours des essais récents dans la schizophrénie, la différence d'efficacité entre les traitements actifs et placebo a tendance à être plus petite que les différences observées dans le passé. Par conséquent, un groupe contrôle avec un placebo a été jugé nécessaire pour la validation interne des essais de non-infériorité comparant des médicaments entre eux. Il est en effet important que le contrôle actif des effets «absolus» (à la fois thérapeutiques et indésirables) puisse être confirmé.

Pour éviter des risques inutiles pour les patients, les études contrôlées *versus* placebo doivent être effectuées dans un cadre très contrôlé, avec un suivi rigoureux en appliquant : des critères prédéfinis de sortie d'étude, médicaments de secours et règles d'arrêt. À la condition de respecter ses garanties, les avantages de l'utilisation d'un bras placebo contrebalancent généralement les réserves éthiques dans les essais d'efficacité contrôlés à court terme.

L'administration à long terme d'un placebo à des patients ayant besoin d'un traitement actif est éthiquement problématique, et est associée à un taux élevé de sorties prématurées, qui rend l'interprétation des données difficile. Pour démontrer le maintien de l'efficacité du traitement à long terme, en particulier pour un AP, l'utilisation d'un placebo est cependant possible et appropriée, dans le cas d'une étude d'interruption* randomisée dans laquelle les patients stabilisés sous traitement en ouvert pendant au moins 12 semaines sont randomisés pour recevoir le traitement à l'étude ou le placebo. Les patients qui rechutent et qui répondent aux critères finaux de l'étude peuvent recevoir immédiatement un traitement actif sans compromettre les exigences de l'étude. Si l'étude est bien conçue et qu'un patient dans le groupe placebo qui a besoin d'un traitement actif est bien pris en compte, le double aveugle peut être levé. et il ne devrait donc pas y avoir de problèmes éthiques.

d. Profils études / patients schizophrènes

- Essais en monothérapie chez des patients atteints de schizophrénie résistant aux traitements (EMA).

La résistance au traitement de la schizophrénie est définie comme l'absence d'amélioration satisfaisante malgré l'utilisation de doses adéquates d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un APG, prescrit pour une durée suffisante avec confirmation adéquate de l'observance du traitement et l'abstinence de drogues illicites actives sur le SNC. Il est essentiel de démontrer clairement que les patients inclus dans l'essai sont vraiment résistants aux traitements selon ces critères et que l'échec du traitement ou des réponses insuffisantes soient clairement documentés dans le dossier du patient. Il est en principe acceptable pour l'un de ces échecs de traitement d'être évalué rétrospectivement, mais le second doit être démontré de manière prospective. L'efficacité du médicament évalué dans des essais de résistance aux traitements de schizophrénie doit être démontrée contre un comparateur actif, dont le choix doit être clairement justifié. Il existe deux approches possibles pour démontrer l'efficacité dans le but de soutenir cette indication :

- 1) L'objectif principal de l'étude est de démontrer la supériorité du médicament testé à celle d'un comparateur actif, qui doit être un médicament dont l'échec du traitement a été documenté de façon prospective.
- 2) L'objectif principal de l'étude est de démontrer la non-infériorité par rapport à un médicament qui est approuvé dans l'Union européenne pour l'indication de schizophrénie résistante aux traitements. À l'heure actuelle le seul médicament est la clozapine.

Dans la schizophrénie, les essais de supériorité sont généralement préférés aux essais de non-infériorité en raison des difficultés à assurer la sensibilité du test. Un essai à trois bras dont l'objectif principal est de montrer la supériorité du traitement testé à un antipsychotique atypique qui aura précédemment échoué. En utilisant la clozapine comme monothérapie dans le troisième bras pour servir de référence pour observer l'ampleur de l'effet du traitement. Cela peut être préférable à un plan d'étude à deux bras. Si l'efficacité à court terme dans cette population de patients schizophrènes résistants aux traitements a été démontrée, les études à long terme ne seraient pas nécessaires à condition que le maintien de l'effet puisse être extrapolé à partir des études réalisées pour l'indication générale dans la schizophrénie. ⁶⁵

- Essais pour étudier la thérapie en potentialisation add-on ou association de traitements.

Les stratégies de potentialisation peuvent être utiles là où il y a une réponse insuffisante à une monothérapie antipsychotique. Les composés ayant des mécanismes d'action sensiblement différents de ceux des antipsychotiques typiques et atypiques sont actuellement développés pour les stratégies de potentialisation. L'utilisation d'un tel produit pour augmenter l'activité d'un autre produit (antipsychotique) vaut une revendication particulière conduisant à une indication séparée. La population de patients peut inclure une réponse insuffisante à un ou plusieurs antipsychotiques, et la réponse insuffisante peut faire référence à des domaines spécifiques de symptômes, tels que les symptômes positifs, négatifs, ou troubles cognitifs. Par conséquent, la population de patients à inclure dans les études doit être clairement définie en termes de nombre et de degré d'échecs thérapeutiques et des domaines présentant une réponse insuffisante. Un relais avec une monothérapie de remplacement (peut-être à la clozapine) est susceptible d'être une option de traitement plus approprié. Dans le plan d'étude en groupe parallèle, la norme recommandée à court terme pour une indication de potentialisation, les patients sont randomisés pour recevoir un traitement actif ou placebo en plus du médicament standard prescrit en ouvert. Une liste de médicaments standard de référence appropriés doit être définie dans le protocole d'essai (à la fois traitement à court terme et traitement d'entretien sont nécessaires).

Une durée d'essai de quatre à six semaines est susceptible de suffire à la démonstration de l'efficacité à court terme, bien que des études sensiblement plus longues peuvent être nécessaires en fonction de la nature du traitement évalué, la population de patients et les domaines de symptômes ciblés.

Une comparaison avec un traitement établi est généralement utile dans les essais de la schizophrénie de manière à estimer la valeur clinique du traitement à l'étude. Cependant, il n'y a pas de produits approuvés pour une indication d'augmentation et donc un troisième bras de traitement avec un comparateur actif ne peut être recommandé à l'heure actuelle pour les essais d'augmentation.

Le maintien de l'effet du traitement potentialisateur à long terme peut être démontré dans un plan d'interruption randomisé. Dans ce cas, les patients répondeurs à un traitement associant un antipsychotique connu et le nouveau composé sont randomisés après une longue période de traitement en ouvert avec l'un des trois traitements suivants: associations thérapeutiques, monothérapie antipsychotique, et monothérapie du nouveau composé (si c'est approprié).

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques pertinentes sur les caractéristiques spécifiques du nouveau composé doivent être étudiées avant d'entreprendre les études d'augmentation pivots.⁶⁵

C. Evaluation de l'effet du traitement sur les symptômes de la schizophrénie dans les études cliniques

Nous allons ici développer l'évaluation de l'effet du traitement sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs, principales cibles des laboratoires pharmaceutiques actuellement. Nous en profiterons pour faire un état des lieux sur les recommandations et les consensus d'experts en cours, pour faire ressortir la méthodologie idéale actuelle qui favoriserait l'enregistrement d'un médicament. De plus nous présenterons les différentes batteries de tests et échelles d'évaluation pour montrer le réel intérêt des molécules à l'essai. Le but étant d'apporter l'ensemble des informations nécessaires à la compréhension de l'analyse finale.

1) **Les symptômes positifs**

L'évaluation de l'efficacité d'une nouvelle molécule sur les symptômes positifs de la schizophrénie est l'objectif premier dans le développement d'un nouvel antipsychotique. En effet l'objectif principal d'un traitement antipsychotique, prescrit en monothérapie est d'agir sur les symptômes positifs ; cette propriété qualifie le nouveau médicament comme antipsychotique, cela permet d'obtenir l'enregistrement dans cette indication.

Dans le cadre d'une étude sur les symptômes positifs, les patients qui sont éligibles présentent un épisode aigu d'exacerbation de la schizophrénie, qui est une situation d'urgence. Un tel épisode n'est pas prévisible, même si souvent il apparaît alors que le patient a de lui-même arrêté son traitement ; ces patients sont connus pour ne pas être très compliants à leur traitement.

Les symptômes sont bien définis dans le DSM 5 ou l'ICD-10, avec la présence d'hallucinations ou de délire, de discours désorganisé, qui est la manifestation d'un trouble de la pensée formelle et d'un comportement désorganisé de manière importante ou d'un comportement catatonique.

Selon la guideline de l'EMA ⁶⁵, le design des études cliniques évaluant une efficacité sur les symptômes positifs est bien établi :

- étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo.
- durée du traitement de 6 semaines.
- échelle d'évaluation : PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) ou BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), sont des instruments d'évaluation validés et considérés

comme fiables. Ces échelles définissent la sévérité de la symptomatologie, et une fourchette de scores minimum et maximum doit être précisée.

- l'analyse principale porte sur la différence du score total de l'échelle entre la fin de la période de traitement et l'état initial avant le début du traitement.

Nous n'allons pas développer cet aspect du développement d'un antipsychotique dans la schizophrénie car tous les aspects méthodologiques sont bien codifiés, il y a une grande expérience pour ce type d'étude puisque tous les produits développés sont passés par cette voie.

2) Les troubles cognitifs

a. Les échelles d'évaluation

Un intérêt croissant pour l'étude de la cognition dans la schizophrénie s'est développé au cours des dernières années. Les troubles cognitifs sont le noyau des troubles schizophréniques, leur intensité est prédictive de l'évolution de la maladie comme nous l'avons vu dans la partie I. Les perturbations mesurées dans les troubles cognitifs ne sont ni les conséquences de symptômes positifs ou négatifs, ni liées à la motivation ou un déficit intellectuel global, ni aux traitements AP. Il est également connu que la gravité des symptômes cognitifs est un meilleur indicateur de résultat social et fonctionnel que la sévérité des symptômes négatifs ou positifs.

Les patients qui ont les déficits cognitifs les plus sévères lors du premier épisode de la maladie sont les plus susceptibles de présenter une forme chronique et sévère plus tard. Les aspects de la cognition qui sont spécifiquement altérés dans la schizophrénie sont la mémoire verbale, la mémoire de travail, la fonction motrice, l'attention, les fonctions exécutives, et la fluidité verbale.

Les troubles cognitifs sont donc très importants dans plusieurs domaines de la recherche en schizophrénie tels que la compréhension de la psychopathologie, l'épidémiologie (indicateurs de vulnérabilité), la génétique, la neuro-imagerie (y compris la neuro-imagerie fonctionnelle), et la psychopharmacologie (ils peuvent être utilisés en tant que paramètre de l'évaluation dans des essais thérapeutiques avec de nouvelles molécules, ou la psychothérapie cognitive).

Cependant, il y a des limites méthodologiques à ces évaluations cognitives. La schizophrénie est une maladie hétérogène et il n'y a aucune spécificité des différents sous-groupes en termes de cognition. En second lieu, la période choisie pour évaluer les

capacités du patient est également un facteur limitant. Mais surtout, les batteries de tests utilisées dans les différentes études ne sont pas standardisées. Il est donc d'un grand intérêt de créer une batterie disponible et facilement utilisable avec des tests validés pour servir de « mesure associée coprimaire* potentielle » dans les essais cliniques. Cela permettrait de mesurer les différents déficits cognitifs à l'inclusion et en refaisant les tests, d'évaluer l'évolution par suivi longitudinal des patients.

Nous allons donc à présent développer les différentes batteries de tests les plus utilisées comme le MMCB, BACS, SCoRs, UPSA, Cogstate, et Cantab.

- **BACS**

Le BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) est un nouvel instrument développé par Keefe *et al*⁶⁶ en 2004. Il évalue les dimensions cognitives spécifiquement altérées dans la schizophrénie en corrélation avec l'évolution de la maladie. Ce test est simple à utiliser (papier, crayons et chronomètre). Il peut être réalisé par différents soignants. La durée de la séance de test est d'environ 35 minutes. Cette batterie de tests a été validée sur un échantillon de 150 patients par rapport à un échantillon de 50 contrôles, appariés pour l'âge, l'éducation des parents et les groupes ethniques. Ces propriétés psychométriques font du BACS un outil prometteur pour l'évaluation répétée de la cognition chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier pour leur évaluation au sein des essais cliniques. En outre, les domaines de la fonction cognitive qui sont évalués par les BACS sont :

- **la mémoire verbale** : apprentissage d'une liste de mots
- **la mémoire de travail** : répéter une liste de nombres dans l'ordre croissant
- **la rapidité** : placer des jetons dans une boîte deux à deux sur 60 secondes
- **l'attention** : replacer la figure d'une image de manière identique à une autre image
- **les fonctions exécutives** : écrire les chiffres de 1 à 9 le plus vite possible sous forme de symboles
- **la fluidité verbale** : générer le plus de mots dans une catégorie donnée.

En 2008, Bralet *et al*⁶⁷, développent une adaptation française des BACS, testent sa facilité d'exécution et sa sensibilité, pour montrer une corrélation entre l'analyse de la version française des BACS (version A) et une batterie standard. Ils démontrent que le BACS est aussi sensible à la déficience cognitive chez les patients atteints de schizophrénie qu'une batterie standard pour laquelle il faut compter deux heures de tests. Le BACS, est donc un bon instrument pour évaluer la cognition neuropsychologique globale chez les patients atteints de schizophrénie.

- CogState

Le Cogstate est un test informatisé développé en 2001, pour mesurer la déficience cognitive après une commotion chez le sportif (football australien).⁶⁸ Il est utilisé dans la schizophrénie. En 2006 le test est comparé aux MMCB (MATRICS consensus cognitif battery)⁶⁹ sur la mesure de la vitesse de traitement, attention / vigilance, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal et visuel, le raisonnement / résolution de problèmes et la cognition sociale. Les résultats suggèrent que les paradigmes cognitifs définis opérationnellement dans la batterie CogState ont une validité dans un contexte neuropsychologique⁷⁰ et qu'il est important de le considérer dans le cadre de traitements pharmacologiques pour les troubles cognitifs dans la schizophrénie.

- CANTAB

L'impact cognitif de la thérapie par électrochocs (ECT) est rarement mesuré systématiquement dans la pratique clinique quotidienne, même si l'acceptation du patient et du clinicien est limitée par son effet néfaste sur la mémoire. En effet les patients ont montré des déficiences importantes dans la mémoire visuelle et visuo-spatiale à la fois pendant et dans la semaine de l'ECT. Il n'existe pas d'études déclarées des tests neuropsychologiques informatisés pour évaluer l'impact cognitif de l'ECT sur la mémoire visuo-spatiale.

En 2010, Falconer *et al*⁷¹ étudient sur 24 patients une batterie de tests de mémoire visuelle automatisé (CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) . Le CANTAB semble être un instrument utile pour mesurer les effets cognitifs indésirables de l'ECT sur les aspects de la mémoire visuelle et visuo-spatiale.

- SCORS

Le SCORS (Schizophrenia Cognition Rating Scale) est une mesure validée de la performance cognitive et est lié au fonctionnement psychosocial, en particulier chez les patients schizophrènes cliniquement stables. L'originalité de ce test est que 3 personnes y sont interviewées : le malade, le médecin et une personne de la famille. L'utilité des SCORS chez les patients récemment admis à l'hôpital pour une phase aiguë de la maladie est incertaine.⁷²

- UPSA

En 2001, Patterson *et al* membres de l'Université de Californie de San Diego (UCSD) développent le test UPSA (*UCSD performance based skills assessment*)⁷³ pour évaluer le fonctionnement quotidien ou l'observation directe de la performance cognitive. Ils ont administré UPSA à 50 patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, et 20 sujets témoins normaux. Ils ont évalué la performance des participants dans cinq domaines

de fonctionnement (tâches ménagères, communication, finances, transports, planification des activités de loisirs) dans des situations de jeux de rôles standardisés sur une durée moyenne de 30 minutes. L'UPSA serait utile pour évaluer le fonctionnement quotidien des adultes malades mentaux.

En 2008 Mausbach *et al*⁷⁴, évaluent sur un échantillon de 434 adultes atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif la batterie UPSA et évaluent le statut de l'autonomie. Les participants ont été classés comme «indépendants» s'ils vivaient seuls dans un appartement, une maison ou une chambre simple « résident et non indépendant » s'ils résidaient dans un établissement de soins. Ils concluent à l'intérêt majeur de l'UPSA pour la mesure de la capacité fonctionnelle qui prédit la capacité des patients atteints de schizophrénie à résider de façon autonome en collectivité.

- MCCB

Comme nous l'avons vu, nombreuses sont les batteries de tests d'évaluation des troubles cognitifs, mais celui qui retient le plus l'attention aujourd'hui est le MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery) développé par le consensus MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) que nous allons définir.⁶²

L'institut national américain de santé mentale (NIMH) a soutenu une initiative pour permettre le développement de médicaments stimulant la neurocognition des patients atteints de schizophrénie. Un regroupement consensuel comprenant des représentants, de l'industrie pharmaceutique, des experts académiques et du gouvernement (FDA), s'est réuni pour y travailler. Le projet MATRICS a vu le jour en 2005, il avait pour but de développer des agents stimulant la cognition dans la schizophrénie.

Pour cela le groupe a présenté les obstacles au développement des médicaments actuels :

- 1) Le manque d'instruments de mesure dans l'évaluation des troubles neurocognitifs lors des études cliniques.
- 2) Le manque de consensus sur la meilleure cible moléculaire ou sur les cibles pour développer les médicaments.
- 3) Le manque de consensus vis-à-vis du schéma optimal à adopter pour l'étude soit d'une comédication améliorant la cognition lorsqu'elle est ajoutée à un AP soit d'une molécule à large spectre améliorant la cognition et traitant la psychose.
- 4) L'approche des administrations réglementaires telles que la FDA pour valider et enregistrer un nouveau médicament.

Cette stratégie encourage le développement de nouveaux traitements pour la schizophrénie. Au-delà des symptômes positifs, on se concentre sur l'incapacité fonctionnelle, c'est à dire les troubles cognitifs et dans une moindre mesure les symptômes négatifs. Onze opinions d'experts ont été réunies, environ 90 tests ont été proposés pour mesurer les performances cognitives dans les sept domaines suivants :

- | | |
|--|---|
| 1) vitesse de traitement de l'information | 4) apprentissage verbal |
| 2) attention / Vigilance | 5) apprentissage visuel |
| 3) mémoire de travail (non verbale et verbale) | 6) raisonnement et la résolution de problèmes |
| | 7) cognition sociale |

Pour enfin conduire à la sélection finale de dix tests, que les experts ont réunis dans le MCCB : (tableau XIV)

Tableau XIV The MCCB includes ten tests that assess seven cognitive domains.⁷⁵

Cognitive Domain	Test	Description
Speed of processing	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS):</i> Symbol-Coding <i>Category Fluency: Animal Naming</i> Trail Making Test: Part A	Timed paper-and-pencil test in which respondent uses a key to write digits that correspond to nonsense symbols Oral test in which respondent names as many animals as she/he can in 1 minute Timed paper-and-pencil test in which respondent draws a line to connect consecutively numbered circles placed irregularly on a sheet of paper
Attention/Vigilance	<i>Continuous Performance Test—Identical Pairs (CPT-IP)*</i>	Computer-administered measure of sustained attention in which respondent presses a response button to consecutive matching numbers
Working memory (nonverbal) (verbal)	<i>Wechsler Memory Scale®—3rd Ed. (WMS®-III):</i> Spatial Span <i>Letter-Number Span</i>	Using a board on which 10 cubes are irregularly spaced, respondent taps cubes in same (or reverse) sequence as test administrator Orally administered test in which respondent mentally reorders strings of number and letters and repeats them to administrator
Verbal learning	<i>Hopkins Verbal Learning Test—Revised™ (HVL-R™)</i>	Orally administered test in which a list of 12 words from three taxonomic categories is presented and the respondent is asked to recall as many as possible after each of three learning trials
Visual learning	<i>Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVMT-R™)</i>	A test that involves reproducing six geometric figures from memory
Reasoning and problem solving	<i>Neuropsychological Assessment Battery® (NAB®):</i> Mazes	Seven timed paper-and-pencil mazes of increasing difficulty that measure foresight and planning
Social cognition	<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test(MSCEIT™):</i> Managing Emotions	Paper-and-pencil multiple-choice test that assesses how people manage their emotions

L'amélioration de la fonction cognitive ne peut être le seul paramètre considéré pour l'approbation des médicaments. Plusieurs tests standardisés réalisés en entretien individuel sur la capacité fonctionnelle et de mesures d'évaluation subjectives de la capacité cognitive ont été considérés comme des mesures co primaire pertinentes.

A ce jour le MCCB est traduit dans plus d'une dizaine de langues mais toujours pas en français, il a déjà été utilisé dans plusieurs études. Nous verrons dans le chapitre suivant l'intérêt qu'apporte le projet MATRICS et ses recommandations dans l'évaluation des troubles cognitifs dans les essais cliniques.

- Bilan des instruments de mesures

En 2014, Bakkour *et al*⁷⁶ font le bilan des instruments de mesure de la fonction cognitive utilisés dans les essais cliniques de la schizophrénie, de la dépression et des troubles bipolaires. Vingt sept tests ont été étudiés dans la schizophrénie. Ces résultats suggèrent la nécessité d'une sélection rigoureuse des instruments d'évaluation cognitive appropriés. Nous allons donc présenter le bilan des 27 tests, les domaines cognitifs étudiés et leur fréquence d'utilisation dans les essais : tableau XV. Il en ressort que ces instruments de mesures sont essentiels, en effet on peut examiner les propriétés de chaque instrument et les appliquer à nos attentes dans l'évaluation de la fonction cognitive au sein des essais cliniques.

Pour conclure, le MCCB est le plus fréquemment utilisé, ce qui confirme son intérêt dans les études cliniques d'évaluation des nouvelles molécules ayant un intérêt dans l'amélioration de la fonction cognitive. Les autres instruments souvent utilisés sont les batteries de tests évaluant les principales fonctions cognitives altérées dans la schizophrénie.

Tableau XV Bilan des instruments de mesures utilisés selon les domaines cognitifs et de leur fréquence d'utilisation.⁵⁵

Instrument	Domaines cognitifs							Fréquence d'utilisation dans les essais (%)
	Vitesse de traitement	Attention / vigilance	Mémoire de travail	Apprentissage verbal	Apprentissage visuel	raisonnement / résolution de problème	Cognition sociale	
MCCB	+	+	+	+	+	+	+	37,09
BACS	+	+	+	+		+		12,90
CogState	+			+	+	+	+	6,98
CANTAB	+	+	+		+	+	+	6,45
SCoRS		+	+			+		4,83
RBANS	+	+	+					4,30
Trail Making Test A	+							4,30
HVLT-R				+	+			3,76
Letter Number Span			+					3,76
CVLT			+	+	+			3,22
CPT-IP (Identical Pairs)		+						2,15
Wechsler Memory Scale		+	+	+			+	2,15
BCIS							+	1,60
MSCEIT							+	1,60
WAIS-R	+		+			+		1,07
BVMT-R					+			0,53
CGI-CogS	+	+	+	+	+	+	+	0,53
IntegNeuro™	+	+	+	+	+	+	+	0,53
NAB	+	+	+	+	+	+	+	0,53
SCD						+	+	0,53
WISC-III	+		+	+		+		0,53
WRAT			+			+		0,53

BACS : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia **BCIS**: Beck Cognitive Insight Scale **CANTAB**: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CGI-CogS: Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia. **CogState**: CogState Schizophrenia Battery. **CVLT**: California Verbal Learning Test
MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery **BVMT-R**: Brief Visuospatial Memory Test Revised **CPT-IP**: Continuous Performance Test-Identical Pairs
HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Rscores NAB: Neuropsychological assessment battery **MSCEIT**: Mayer-Saovey-Caruso Emotional Intelligence Test
RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status **SCD**: Schizophrenia Communication Disorder Scale
SCoRS: Schizophrenia Cognition Rating Scale **WAIS-R**: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised **WISC-III**: Wechsler Intelligence Scale for Children
WRAT: Wide Range Achievement Test.

Les tests présentés ici, sont uniquement ceux qui étaient représentés dans les essais cliniques en schizophrénie de la méta-analyse de Bakkour *et al*⁶⁰.

b. Design des essais

- Le projet MATRICS

Voici quelques-unes des recommandations faites lors des réunions de consensus MATRICS en 2004, dans le cadre de la conception des essais cliniques :

- Inclure les sujets qui sont cliniquement stables.
 - Exclure les sujets seulement si leur déficience cognitive compromet la validité du test ou si leur performance est à la limite du test.
 - Pour une co-médication, comparer le médicament additionnel ou le placebo au neuroleptique en cours.
 - Pour un neuroleptique à large spectre, comparez le médicament expérimental à un neuroleptique avec lequel il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques.
- Suivre les résultats obtenus avec la batterie MCCB et la mesure de la capacité fonctionnelle comme paramètre principal associé ou évaluation cognitive basée sur un entretien.*

Les experts ont également fourni le classement des 9 premières futures cibles thérapeutiques. Les agonistes du récepteur $\alpha 7$ - nicotinique et les agonistes du récepteur dopaminergique D1 ont été considérés comme les plus prometteurs.

Classement des cibles thérapeutiques d'après groupe MATRICS.

1. Agonistes des récepteurs $\alpha 7$ nicotiques
2. Agonistes des récepteurs de la dopamine D1
3. Agonistes des récepteurs AMPA glutamatergiques
4. Agonistes des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques
5. Agonistes du récepteur NMDA glutamatergique
6. Agonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate
7. Inhibiteurs de la recapture de la glycine
8. Agonistes des récepteurs muscariniques M1
9. Agonistes sélectifs du sous type des récepteurs GABA-A

Cinq ans plus tard le groupe MATRICS s'est réuni pour réviser la guideline de 2004 et faire un point sur les études ayant utilisé leurs recommandations pendant cet intervalle. Les modifications apportées sont exposées dans le tableau XVI et XVII.

Tableau XVI Recommended modifications of original FDA-NIMH-MATRICES Guidelines

Original Guideline	New Guideline
<p>1. To isolate change in cognitive function from change in symptoms and other clinical features, include subjects who (a) have no more than a “moderate” severity rating on hallucinations and delusions (eg, BPRS hallucinatory behavior or unusual thought content item score ≤ 4), (b) have no more than a moderate severity rating on positive formal thought disorder (eg, BPRS conceptual disorganization item score ≤ 4), and (c) have no more than moderate severity rating on negative symptoms (eg, all Scale for the Assessment of Negative Symptoms global items < 3 or PANSS negative syndrome total score ≤ 15)</p> <p>2. Exclude participants who are taking more than 1 antipsychotic. Antipsychotic combinations are an unnecessary complication in studying an adjunctive/ cotreatment agent</p> <p>3. Not applicable</p> <p>4. Not applicable</p>	<p>1. To isolate change in cognitive function from change in symptoms and other clinical features, include subjects who (a) have no more than a moderate severity rating on hallucinations and delusions (eg, BPRS hallucinatory behavior or unusual thought content item score ≤ 5) and (b) have no more than a moderate severity rating on positive formal thought disorder (eg, BPRS conceptual disorganization item score ≤ 4).</p> <p>2. In the absence of significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions between the antipsychotic combination and the experimental drug, up to 2 antipsychotics are permitted.</p> <p>3. In the absence of significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions and concomitant anticholinergics and in the presence of low extrapyramidal symptoms, first-generation antipsychotics are permitted.</p> <p>4. Exclude participants who use illicit substances but do not meet DSM-IV-TR criteria for substance abuse or dependence in phase 1B and 2A studies but include in phase 2B and 3 studies.]</p>

Note: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; TR, Text Revision.

Tableau XVII Modification des recommandations de 2005. Version résumée en Français.

Guideline 2005	Guideline 2010
<p>1. Pour isoler le changement de la fonction cognitive du changement des symptômes et d'autres signes cliniques,</p> <p>a) inclure les sujets qui ont une gravité modérée pour les hallucinations, les délires, avec un BPRS ≤ 5 (items hallucinations et pensées inhabituelles).</p> <p>b) inclure les sujets qui ont une gravité modérée de leurs troubles de la pensée, avec un BPRS ≤ 4 (item désorganisation conceptuelle)</p> <p>c) inclure les sujets qui ont une gravité modérée de leurs symptômes négatifs SANS ≤ 3 et PANSS ≤ 15.</p>	<p>1. Pour isoler le changement de la fonction cognitive du changement de symptômes et d'autres signes cliniques,</p> <p>a) inclure les sujets qui ont une gravité modérée pour les hallucinations, les délires, avec un BPRS ≤ 5 (items hallucinations et pensées inhabituelles)</p> <p>b) inclure les sujets qui ont une gravité modérée de leurs troubles de la pensée, avec un BPRS ≤ 4 (item désorganisation conceptuelle)</p>
<p>2. Exclure les participants qui prennent plus d'un AP. Eviter les combinaisons de neuroleptiques (complication inutile dans l'étude d'un traitement associé)</p>	<p>2. En l'absence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques significatives entre la combinaison neuroleptique et le médicament expérimental, on peut autoriser jusqu'à 2 neuroleptiques.</p>
<p>3. Pas applicable</p>	<p>3. En absence d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques significatives et anticholinergiques associés et en présence de syndromes extrapyramidaux légers, on autorise des neuroleptiques de la première génération.</p>
<p>4. Pas applicable</p>	<p>4. Exclure les participants qui utilisent des substances illicites, mais n'ayant pas les critères DSM-IV-TR définissant l'abus de substances pour la toxicomanie ou la dépendance dans des études de phase 1B et 2A, mais les inclure dans les études de phase 2B et 3.</p>

Le projet aura permis une stimulation des initiatives de recherche clinique au niveau pharmacologique mais également de fournir un cadre standardisé de recherche dans les troubles cognitifs.^{7 77 78}

Critiques

En 2011, Keefe *et al.*⁷⁹ publient une revue critique sur les essais cliniques dans les troubles cognitifs associés à la schizophrénie CIAS (*cognitive impairment associated with schizophrenia*) dans le but de développer de nouvelles connaissances dans les essais cliniques au niveau de leur méthodologies dans les troubles cognitifs schizophréniques.

Les questions soulevées sont décrites ci-dessous :

- Quels sont les traitements pris jusqu'à présent ?
- Quels sont les facteurs qui peuvent contribuer aux résultats négatifs des essais cliniques ?
- Que sommes nous susceptibles d'apprendre avec les études en cours ?
- Quelles leçons tirer pour contribuer à l'amélioration des futurs essais ?

Cent dix huit essais cliniques ont été analysés chez les personnes atteintes de schizophrénie, les effets sur la cognition étaient primaires ou secondaires, l'effet d'une substance pharmacologiquement active était examiné (en tant que monothérapie, en traitement additionnel, ou en combinaison avec d'autres thérapies-non pharmacologiques par exemple la remédiation cognitive). On ne tient pas compte ici des effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La figure 15 présente les différents modèles d'intervention présents dans la méta-analyse. Les essais en cross over ou en monothérapie sont moins fréquents, peut-être en raison du manque d'intérêt des plans cross over ou de l'absence d'une voie réglementaire définie pour obtenir l'approbation d'une monothérapie dans le traitement des troubles cognitifs.

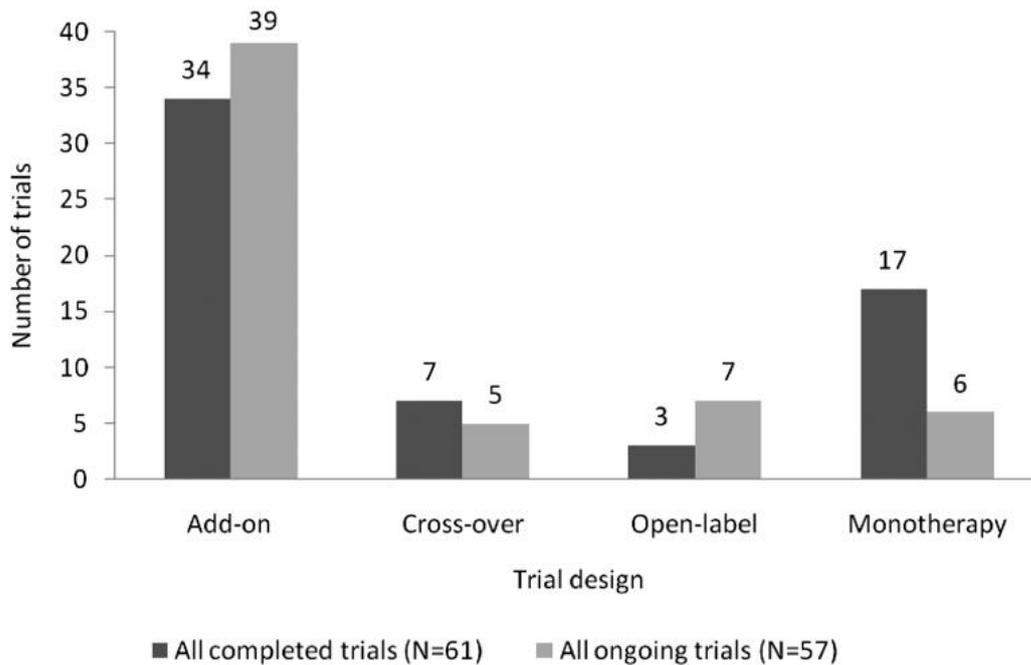


Figure 15 Design d'essais utilisés dans les essais terminés et en cours.

On constate que les études en add-on sont les plus fréquentes, *versus* placebo, en double aveugle. Les produits agissant sur le récepteur NMDA sont les plus souvent représentés. La plupart des essais suivent les recommandations MATRICS (co-médication, étude randomisée, contre placebo, et patients cliniquement stables) à l'exception de la durée des essais cliniques qui reste inférieure aux recommandations MATRICS car trop coûteuses. Il a été observé que l'inclusion des patients jeunes dans les essais pourrait entraîner de meilleurs résultats dans les essais, lié à leur meilleure plasticité neuronale, il faut donc y prêter attention dans les analyses statistiques finales.⁷⁹

- Recommandations de l'agence européenne du médicament

Pour appuyer une demande séparée d'efficacité sur les aspects cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie, des études spécifiques doivent être effectuées. La population de patients doit être clairement définie en termes de gamme de mesures pertinentes du fonctionnement cognitif. A cet effet, la batterie de tests cognitifs comme l'a proposé et défini le projet MATRICS est acceptable, mais une autre batterie de tests comparable peut aussi être utilisée à condition que sa validité soit démontrée. Une population relativement jeune de patients pourrait être plus appropriée pour visualiser l'effet de test sur la cognition dans la schizophrénie, car la réponse de progression de la maladie pour le traitement de la déficience cognitive décline avec l'âge.

L'effet du traitement sur les fonctions cognitives devrait être démontré comme étant la différence entre la ligne de base et l'évaluation finale sur le score du test du fonctionnement cognitif. Quel que soit l'outil utilisé, la simple réduction des éléments spécifiques d'une plus large batterie de tests n'est pas acceptable. En outre, une mesure de résultat fonctionnel ayant une pertinence clinique claire pour le fonctionnement de patients doit être rapportée. La préservation ou l'amélioration du fonctionnement, comme cela est proposé, pour l'efficacité dans le traitement des symptômes négatifs seraient acceptables. Toutefois le développement d'instruments d'évaluation fonctionnelle adaptés à l'évaluation des effets du traitement sur le fonctionnement cognitif dans la schizophrénie est encouragé.

Une durée de l'étude d'au moins 6 mois à dose stable est recommandée. Bien qu'une amélioration de la fonction cognitive peut être observée après une durée de traitement plus courte (par exemple de 8 à 12 semaines), il sera nécessaire de démontrer que l'effet du traitement est maintenue dans le temps. A cet effet une étude du maintien de l'effet sur au moins 6 à 12 mois suffirait. Les résultats fonctionnels évalués à la fin de la période de traitement à long terme seraient un critère d'efficacité secondaire particulièrement important.⁶⁵

En 2014, Balzan *et al*⁸⁰ montrent que prendre conscience de son déficit peut influencer sur la motivation des patients à s'engager dans les traitements visant à améliorer le fonctionnement cognitif. Les attitudes des patients vers ces thérapies ont également été contrastées avec les mesures subjectives et objectives de fonctionnement cognitif. Ces résultats suggèrent que bien que les perceptions des patients de leur fonction cognitive ne peuvent se substituer à des données objectives de tests neuropsychologiques, les patients possèdent vraiment un niveau de conscience de leur déficit qui peut, à son tour, influencer

l'empressement de participer aux interventions comme la remédiation cognitive comme nous l'avons vu plus haut.

Comme nous l'avons vu, nombreuses sont les recommandations, nous allons donc faire le point sur ces dernières et proposer la meilleure conception d'essai clinique dans les troubles cognitifs (tableau XVIII).

Tableau XVIII Bilan des recommandations idéales pour la conception d'un essai dans les troubles cognitifs.

Thérapie	Add on ou en association de traitement(s) APG accepté si absence d'anticholinergiques associées et un niveau faible de syndromes extrapyramidaux chez le patient.
	Monothérapie
Durée	L'amélioration est souvent observée entre 8 et 12 semaines de traitement, mais pour démontrer le maintien de l'effet dans le temps, une étude de 6 à 12 mois en dose stable serait nécessaire.
Critères d'évaluation	Préférer les batteries de tests comme le MMCB ou BACS, Cogstate et Cantab selon l'intérêt thérapeutique à démontrer.
Type d'étude	Randomisée, en double aveugle, contre placebo, bras parallèles préférés au cross over.
Taille de l'échantillon	Augmenter la taille de l'échantillon pour avoir la meilleure puissance statistique semble essentiel.
Critères de sélection	Exclure les patients toxicomanes dans les études de phase 1A et 2B, possibilité de les inclure en phase 2B et 3.
Age des patients	Dans le cadre de l'évaluation des troubles cognitifs il est préférable de privilégier les patients les plus jeunes car ils répondent mieux aux traitements.

c. Les neurosciences cognitives

Une étape importante vers le développement de traitements ciblant l'amélioration des facultés cognitives dans la schizophrénie est venue avec l'achèvement du projet MATRICS visant à améliorer la cognition dans la schizophrénie. Ce regain d'intérêt de l'industrie pharmaceutique et le soutien de la FDA entraînent une ré-conceptualisation plus large du traitement des schizophrénies qui va au-delà de la prévention des rechutes et le contrôle des symptômes ; on va se concentrer sur la réduction des handicaps et l'amélioration des résultats fonctionnels.

Lors du projet MATRICS, des discussions ont eu lieu pour savoir si une autre approche, en utilisant des mesures de la neuroscience cognitive, pouvait être utilisée dans le développement de la batterie suggérée. L'utilisation des techniques d'imagerie non invasives telles que *l'event-related potentials* (ERP) qui désigne la modification du potentiel électrique produite par le système nerveux en réponse à une stimulation externe ou interne et enregistré grâce à des techniques comme l'électroencéphalographie (EEG) ou la magnétoencéphalographie (MEG) ; et l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf), pourraient caractériser le fonctionnement des systèmes cognitifs bien localisés dans le cerveau humain.

Le CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), financé par le NIMH, vise à renforcer la recherche dans le développement de traitements pour les troubles cognitifs dans la schizophrénie, par le développement d'outils de neurosciences cognitives pour les mesures des effets de traitements sur le comportement et le fonctionnement du cerveau.

Une première série de réunions a porté sur le choix d'un nouvel ensemble de tests liés aux neurosciences cognitives pour la mesure des effets du traitement sur les systèmes cognitifs et neuronaux spécifiques.^{81 82}

Les secondes réunions ont portées sur deux objectifs, le premier étant de faciliter le développement de biomarqueurs* d'imagerie pour une utilisation dans des études chez l'Homme. Le deuxième objectif est de faciliter le développement de modèles animaux optimisés qui peuvent potentiellement avoir une valeur prédictive forte dans la recherche des troubles cognitifs schizophréniques.⁸³ La validation de méthodes telles que IRMf, EEG, l'électromyographie (EMG), et stimulation magnétique transcranienne (TMS) comme biomarqueurs pour le développement de traitement est en cours.⁸⁴

En 2008, Barch *et al* ⁸¹ discutent des données relatives à la fiabilité de l'IRMf. Ils suggèrent qu'il existe une quantité croissante de données qui évaluent la fiabilité de l'IRMf pour les

études de développement de traitements et qu'il y a une méthodologie robuste pour l'évaluation des mesures spécifiques. Dans le même temps, ils indiquent l'importance de continuer à améliorer l'évaluation et l'optimisation de la fiabilité des biomarqueurs d'imagerie car ils sont susceptibles de jouer un rôle croissant dans le développement de traitement et de processus, en particulier lorsque les objectifs de traitement intègrent des troubles cognitifs et neuronaux identifiables.⁸⁴

Dérivée de la résonance magnétique nucléaire, l'IRMf est utilisée pour étudier *in vivo* l'activité d'un organe, par aimantation de l'hémoglobine dans ses formes oxygénée et désoxygénée. La perturbation du signal de RMN émis par cette molécule permet d'observer l'afflux de sang oxygéné. L'IRMf est notamment très utilisée en neurosciences, pour étudier en détail l'activité neuronale lors des événements sensorimoteurs, perceptifs, émotifs ou cognitifs.⁸⁵ En 2014 Scognamiglio *et al*⁸⁶ réalisent une méta-analyse des études IRMf réalisées chez des schizophrènes stables. Ces vingt et une études ont comparé des adultes en bonne santé aux patients atteints de schizophrénie. Ils ont observé une tendance à la suractivation au niveau des régions pariétales et temporales chez les schizophrènes par rapport aux témoins. Cette tendance s'est accompagnée d'une insuffisance du gyrus cingulaire. Ce modèle d'IRMf de suractivation préfrontale et hypoactivation du gyrus cingulaire peut représenter un candidat endophenotype* pour la schizophrénie.

Pour conclure il est donc important de développer l'utilisation de l'IRMf pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des différents sous-types de dysfonctionnements cognitifs. En outre, il faut tenir compte des différences typiques de l'activation des régions cérébrales individuelles entre les patients schizophrènes et les personnes témoins en bonne santé. Ces informations devraient être utiles pour identifier le profil du déficit de chaque patient et créer un plan de thérapie individuelle.⁸⁷

3) ***Evaluation des symptômes négatifs***

Les symptômes psychotiques positifs peuvent fluctuer au cours de la maladie, mais les symptômes négatifs peuvent résulter tant de la pathologie (symptômes négatifs primaires) que des effets secondaires liés aux AP (symptômes négatifs secondaires). Pour déterminer l'efficacité d'un médicament sur les symptômes négatifs, le médecin doit établir si les résultats positifs découlent de la réduction des symptômes négatifs primaires ou sont simplement liés à l'amélioration des symptômes extrapyramidaux ou de la dépression par exemple caractérisant les symptômes négatifs secondaires.

Jusqu'à récemment du fait des lacunes dans la conception des essais cliniques et l'absence de distinction entre les symptômes primaires et secondaires, il était impossible de répondre à cette question. Cependant avec les progrès dans les méthodes d'essais cliniques, il est maintenant possible d'évaluer avec précision les symptômes négatifs.⁸⁸

a. Les échelles d'évaluation

Il est nécessaire de développer un instrument de mesure de la gravité des symptômes négatifs ainsi que leur évolution au cours du temps. L'instrument choisi doit couvrir tous les domaines des symptômes négatifs ; il doit être sensible, fiable, rapide à coter ; et il doit être disponible pour être utilisé dans les essais multicentriques internationaux (traduction disponible).

Le tableau XX présente le comparatif des différents items des échelles d'évaluation dans les symptômes négatifs.⁸⁹

- PANSS

L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) a été développée en 1987 par Kay *et al*⁹⁰, elle évalue les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie ainsi que les caractéristiques psychopathologiques générales. Chaque item est coté selon une échelle en 7 points (absent à sévère). Le tableau XIX représente l'ensemble des items qui sont cotés à partir de l'entretien du patient.

Un entretien clinique structuré de cette échelle appelée l'échelle SCI-PANSS (Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale) regroupe 179 questions permettant de poser les questions précises lors de l'entretien et assurant une standardisation des informations collectées pour la cotation de l'échelle entre les investigateurs.

Tableau XIX Echelle PANSS

Echelle positive (P)	Echelle négative (N)
<p>P1 : idées délirantes</p> <p>P2 : Désorganisation conceptuelle</p> <p>P3 : comportement hallucinatoire</p> <p>P4 : excitation</p> <p>P5 : idées de grandeur</p> <p>P6 : Méfiance/Persécution</p> <p>P7 : hostilité</p>	<p>N1 : émoussement affectif</p> <p>N2 : retrait émotionnel</p> <p>N3 : interactions médiocres</p> <p>N4 : repli social, passivité, apathie</p> <p>N5 : difficultés d'abstraction</p> <p>N6 : manque de spontanéité et diminution du flux verbal</p> <p>N7 : pensée stéréotypée</p>
Echelle de psychopathologie générale (G)	
<p>G1 : préoccupation somatique</p> <p>G2 : anxiété</p> <p>G3 : sentiments de culpabilité</p> <p>G4 : tension</p> <p>G5 : maniérisme et troubles de la posture</p> <p>G6 : dépression</p> <p>G7 : ralentissement moteur</p> <p>G8 : manque de coopération</p>	<p>G9 : contenu inhabituel de la pensée</p> <p>G10 : désorientation</p> <p>G11 : manque d'attention</p> <p>G12 : manque de jugement et de prise de conscience</p> <p>G13 : trouble de la volonté</p> <p>G14 : mauvais contrôle pulsionnel</p> <p>G15 : préoccupation excessive de soi</p> <p>G16 : évitement social actif</p>
Items complémentaires au profil d'agression potentielle (S)	
<p>S1 : colère</p> <p>S2 : difficulté à retarder la gratification</p>	<p>S3 : instabilité affective</p>

- SANS

Andreasen en 1989⁹¹, propose une échelle d'évaluation des symptômes négatifs le SANS : *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, composé de 25 items répartis en 4 sous-échelles cotés de 0 à 5. Elle prend en compte la diversité des phénomènes hallucinatoires, des thèmes délirants, des troubles du cours de la pensée, et des manifestations négatives. Elle permet de faire un inventaire exhaustif mais est plus compliquée à faire passer (chronophage).

- NSA

En 1989 *Alphs et al*⁹² développent un nouvel outil, pour évaluer les symptômes négatifs dans la schizophrénie chronique pour des patients hospitalisés : le NSA (Negative Symptom Assessment) La dernière révision date de 2010, le NSA-16 est un instrument facile à utiliser avec d'importantes propriétés psychométriques (par exemple, la validité, la fiabilité, la sensibilité à changer), il est d'une bonne utilité clinique. Pour simplifier l'instrument et avoir un outil d'évaluation clinique plus rapide, quatre critères ont été sélectionnés (appauvrissement du discours, émotion réduites, caractère asocial, et intérêts réduits), les item du NSA 4 sont cotés sur une échelle à 6 points.⁹³

- BNSS

Le BNSS (Brief Negative Symptom Scale) a été développé comme un instrument approprié pour des essais cliniques multicentriques en 2005 suite à la conférence de Rockville sur les symptômes négatifs organisée par le NIMH. Le BNSS comprend 13 éléments, peut être réalisé en 15 min et mesure cinq domaines : émoussement affectif, alogie, asocial, anhédonie, et avolition*.⁹⁴

- CAINS

Le consensus CANSAS en 2011 (Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia) tente de faire progresser l'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie. Il a été créé pour développer et valider une nouvelle échelle d'évaluation clinique : le CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) conçu pour tenir compte des limites des mesures existantes et évaluer les sous-domaines (caractère asocial, avolition, anhédonie, émoussement affectif, et alogie*).^{95 96}

Chacun de ces instruments représentent une avancée importante dans le domaine. Les points forts et les limites de chaque échelle seront établis au fur et à mesure de leur intégration dans les essais multicentriques à grande échelle. Les recherches futures sur les symptômes négatifs peuvent bénéficier de l'étude des fondements neuronaux de ces symptômes.⁸⁹

Tableau XX Comparatif des échelles d'évaluation dans les symptômes négatifs⁸⁹

Domaine de symptômes	SANS	PANSS	NSA-16	BNSS	CAINS
Emoussement affectif	Visage inexpressif Diminution des mouvements spontanés Manque de gestes expressifs Mauvais contact visuel Manque d'inflexion dans la voix Affect inapproprié	Manque d'affect	Affect : réduction de la modulation Diminution de l'expression du visage	Expression du visage expression vocale Gestes expressifs	Expression du visage expression vocale gestes expressifs
Alogie	Pauvreté du discours Blocage Augmentation de la latence de réponse	Manque de spontanéité et mauvais flux de conversations	Appauvrissement du discours	Quantité d'expression élaboration spontanée du discours	Quantité d'expression
Caractère asocial	Intérêt et activité sexuelle réduits Capacité à sentir l'intimité et la proximité Relations avec amis et entourage	Retrait émotionnel Mauvais rapport Apathique/passif Retrait social	Manque de contact social Mauvais rapport avec le médecin Intérêt sexuel réduit	Comportement social	Motivation à voir la famille et à développer les relations amoureuses, intimité avec le conjoint,
Avolition	Mauvaise hygiène Absence de persistance dans les tâches scolaires Anergie		Manque d'hygiène Réduction de l'activité quotidienne et de la motivation	Comportement	Motivation pour tâches scolaire et activités Motivation pour activités extra scolaire
Anhédonie	Intérêt pour les loisirs		Intérêt réduits des loisirs	Intensité du plaisir dans les activités	Fréquence des loisirs Fréquence du plaisir dans les activités sociales et récréatives

b. Design des essais

- Consensus : NIMH-MATRICES-ISCTM

Les progrès étant limités dans le développement des traitements efficaces pour les symptômes négatifs, un bilan des questions qui peuvent interférer avec le développement de nouveaux traitements est nécessaire. Le NIMH avait déjà attiré l'attention sur la mesure et la recherche thérapeutique pour améliorer la cognition dans la schizophrénie : le projet MATRICS. Son succès suggère qu'un progrès similaire pourrait être réalisé dans le domaine des symptômes négatifs.

En 2006, Kirkpatrick et al ⁹⁷ publient un article sur le consensus NIMH-MATRICES dans les symptômes négatifs. Ce consensus a voulu encadrer les attentes sur le sujet, à savoir si les symptômes négatifs sont indépendants ou si l'aspect cognitif de la maladie fait partie intégrante des symptômes négatifs, et s'il est possible de les évaluer séparément. Le but étant de trouver la meilleure méthode d'évaluation pour les essais cliniques, les participants du consensus se sont entendus sur de nombreux points ⁹⁷ présents dans le tableau XXI.

Pour résumer, la conférence soulève la nécessité d'une mesure fonctionnelle principale pour un essai d'enregistrement et définit les caractéristiques des personnes qui devraient entrer dans les essais sur les symptômes négatifs; la durée optimale pour une étude de preuve de concept ou d'enregistrement ; le design d'une étude d'un agent à large spectre qui traite à la fois symptômes positifs et négatifs ou un médicament associé qui est ajouté à un antipsychotique; les points forts et les faiblesses des instruments disponibles pour mesurer les symptômes négatifs; la définition de l'amélioration cliniquement significative pour ces essais; et si les médicaments peuvent être agréés pour un sous-domaine de symptômes négatifs.

Depuis ce rapport, les enquêteurs ont acquis une expérience considérable dans la conception et la mise en œuvre des essais cliniques dans ce domaine. Ces expériences ont convaincu les membres de la Société internationale pour les essais cliniques et de leur méthodologie sur le SNC (ISCTM : *the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology*) à revoir un certain nombre de ces questions en mettant l'accent sur les questions réglementaires et instruments de mesure des symptômes négatifs. En 2011 Marder et al ⁹⁸ font le point sur l'évolution des essais cliniques dans les symptômes négatifs, ci-dessous les 4 points discutés.

- 1) Le consensus n'a pas inclus de représentants de l'industrie. Il a été estimé que les représentants de l'industrie avaient suffisamment d'expérience dans la conception et la mise en œuvre des essais, sur les questions réglementaires, les instruments, et les problèmes de conception;
- 2) La Food and Drug Administration (FDA) n'exige pas un instrument primaire d'évaluation fonctionnelle comme critère associé pour les essais sur les symptômes négatifs;
- 3) Le consensus pourrait fournir plus de détails sur les questions de conception critiques tels que la description de l'échantillon recommandé et la durée du processus;
- 4) il y a eu des progrès récents sur les nouveaux instruments pour mesurer les symptômes négatifs, les résultats et le retour d'expérience des essais réalisés depuis la conférence doit être étudiée.

Le tableau XXI reprend les avancées de 2006 face à celles apportées en 2011. Il reste encore à faire pour améliorer ces évaluations. Malgré tout on a pu parvenir à un consensus sur un nombre important de questions qui affectent la conception des essais dans les symptômes négatifs. Il s'agit notamment de l'importance d'une mesure coprimaire fonctionnelle, la description des sujets inclus dans ces essais, la durée des essais, et la conception d'essais pour les agents d'appoint et à large spectre. Lorsque les données des essais actuels et futurs seront disponibles, de meilleurs instruments d'évaluation pourront être adaptés.

Tarrier en 2006, présente une critique sur le consensus, notamment sur le fait que l'objectif thérapeutique du MATRICS est la recherche d'agents thérapeutiques, et cible le processus neurobiologique, il serait souhaitable que l'on s'interroge aussi sur les agents non thérapeutiques.⁹⁹

Tableau XXI Bilan 2006/2011 des consensus sur l'évaluation des symptômes négatifs.^{97 98}

Bilan 2006	Bilan 2011
<p>Une mesure fonctionnelle comme paramètre primaire associés ne serait pas nécessaire pour les dossiers d'enregistrement dans l'union européenne et auprès de la FDA.</p>	
<p>Les symptômes négatifs constituent une indication thérapeutique distincte.</p>	
<p>Les symptômes négatifs et les troubles cognitifs représentent des domaines distincts.</p>	
<p>Des études longitudinales qui fournissent des informations sur la persistance des symptômes négatifs, seraient très indicatives. L'examen de la prévalence de ces symptômes serait nécessaire.</p>	
<p>La distinction entre les symptômes négatifs primaires (font partie du processus de la maladie) et secondaires (dépression, akinésie induit par les médicaments) n'est pas essentielle pour les besoins du test. Il est à noter que dans la population de patients des essais cliniques 20 à 25% des patients sont atteints de symptômes négatifs contre 15 à 20% dans la population générale des schizophrènes.</p>	
<p>Pour un essai clinique dans ce domaine, la méthodologie idéale serait : des patients stables avec des symptômes négatifs persistants sous ASG. Possibilité de co-médication. L'essai étant en double aveugle, en bras parallèle.</p>	<p>Patients stables, Dans les essais portant sur l'utilisation de co-médicaments pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie, tous les antipsychotiques y compris l'utilisation simultanée de plus d'un antipsychotique peut être autorisée, sauf lorsque l'antipsychotique a une pharmacocinétique / pharmacodynamique pouvant entraîner une interaction avec le médicament expérimental.</p>
<p>L'utilisation d'un AP à large spectre peut avoir une efficacité supérieure dans les symptômes négatifs et positifs, ce qui peut poser problème pour prouver l'efficacité du nouveau traitement, et distinguer son activité.</p> <p>Beaucoup d'antipsychotiques ont montré une amélioration des symptômes négatifs chez des patients qui entrent dans un essai clinique au cours d'une exacerbation de leurs symptômes positifs.</p> <p>Dans ce contexte, une amélioration des symptômes négatifs peut avoir une interprétation ambiguë, la dysphorie et les symptômes psychotiques peuvent exacerber les symptômes négatifs. il n'est donc pas certain qu'il y ait un réel effet direct sur les symptômes négatifs, on parle d'un problème de pseudo-spécificité.</p> <p>Même sans une indication approuvée pour les symptômes négatifs, un enregistrement des médicaments pour une efficacité "supérieure" sur les symptômes négatifs ne devrait pas avoir un effet dissuasif, et d'autres solutions aux problèmes de pseudo-spécificité peuvent être trouvées.</p>	<p>Deux types d'étude pour démontrer l'efficacité du nouveau traitement sur les symptômes négatifs peuvent être mis en place :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'essai en monothérapie Durée : 3-6 mois <p>Eviter l'utilisation d'un placebo, difficile à justifier en monothérapie, l'absence de traitement augmente les symptômes positifs</p> <p>Le traitement comparateur doit être efficace sur les symptômes positifs</p> <p>Pour démontrer l'effet du traitement sur les symptômes négatifs il faut surveiller la dépression, Syndrome extra pyramidaux, paranoïa, effets secondaires ... Patient stabilisé sous AP</p> <p>Le défi est de montrer que l'effet du nouveau traitement n'est pas pseudo-spécifique.</p> <p>Pour fournir une comparaison avec un biais minimum, les sujets pouvaient être stabilisés</p>

<p>Des conceptions alternatives méritent un examen plus approfondi, tels que le traitement des symptômes négatifs dans un groupe schizoïde sans symptômes psychotiques, ou dans un modèle humain de symptômes négatifs primaires, un tel modèle devrait être développé.</p>	<p>sur un autre antipsychotique que le médicament expérimental ou le comparateur puis assignés au hasard à un croisement des agents comparés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'essai d'une association médicamenteuse <p>La plupart des conditions des essais en monothérapie s'appliquent également aux essais de co-médication. Cependant, il serait important d'établir la stabilité des symptômes sous-jacents avec l'antipsychotique concomitant et faire en sorte que l'antipsychotique ne produise pas une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec le médicament expérimental.</p> <p>La dose de l'antipsychotique doit être fixe au cours de la phase de traitement post-randomisation.</p> <p>Si un traitement actif est utilisé comme comparateur actif dans ces essais, un contrôle placebo est acceptable.</p>
<p>La durée d'un essai varie selon son objectif, dans le cadre d'étude de preuve de concept (POC) il est conseillé de se baser sur une période de 4 à 12 semaines, pour un essai d'enregistrement une période de 6 mois est préférée</p>	<p>Les recommandations n'ont pas changé, sur les 10 dernières années. La durée des études varient entre 4 semaines et deux ans, pour une durée moyenne de 8 semaines.</p> <p>Le défi est de concilier la nécessité d'une durée optimale et démontrer un sens clinique. Le problème se pose avec des études sur de longues durées, en effet le coût financier est non négligeable, et les patients perdus de vues fréquents.</p>
<p>Il manque encore des données pour qualifier l'efficacité nécessaire significative</p>	
<p>Le domaine des symptômes négatifs étant vaste : émoussement effectif, alogie, asocial, anhédonie, et avolition. On pourrait décider de traiter ces troubles séparément mais la structure des relations entre les domaines et leur validité prédictive nécessite une étude plus approfondie.</p>	<p>L'opinion du consensus sur l'amélioration des symptômes négatifs, est qu'elle doit être définie par une amélioration globale des symptômes négatifs.</p> <p>Il n'y a pas eu d'accord concernant l'évaluation des sous domaines des symptômes négatifs.</p>
<p>L'échelle SANS doit être préférée à l'échelle PANSS</p>	<p>Il faut une échelle de mesure globale des symptômes négatifs, la PANSS ne suffit pas.</p>

- Recommandations de l'agence européenne du médicament

Si un effet sur les symptômes négatifs est revendiqué, une étude spécialement conçue chez les patients avec des symptômes négatifs prédominants doit être menée. La durée des symptômes négatifs et la date de début de l'épisode actuel stabilisé de la schizophrénie doit être documentée (par exemple 6-12 semaines). Il faut s'assurer que les patients avec de vrais symptômes négatifs soient étudiés, et non pas ceux dont les symptômes sont liés aux symptômes dépressifs ou aux symptômes extrapyramidaux.

Les critères d'inclusion devraient englober les notions suivantes:

- Les symptômes négatifs persistants et prédominants.
- Les aspects principaux caractéristiques des symptômes négatifs comme le manque d'affect, la pauvreté du discours, et l'avolition doivent être présents.
- Un état stable de la maladie schizophrénique pendant plus de 6 mois, en particulier pour les symptômes négatifs.

Les critères d'exclusion devraient comprendre:

- La dépression majeure (de faibles scores sont préférables).
- Des sujets présentant des symptômes extrapyramidaux importants, source de confusion.
- Non-compliance jugée importante
- Toxicomanie importante.

L'amélioration sur les symptômes négatifs doit être démontrée par des échelles validées (par exemple la sous-échelle de la PANSS pour les symptômes négatifs, SANS ou autres), et présentée par la différence entre le début et la fin de la période d'évaluation sous traitement. Le taux de réponse doit être fourni et la démonstration de l'amélioration fonctionnelle, comme par exemple, l'amélioration de la capacité fonctionnelle, comme critère d'évaluation secondaire primordial, est recommandé. Le design peut être soit en add-on soit en monothérapie. Une durée de l'étude d'au moins 6 mois avec une dose stable est recommandée.⁶⁵ Le tableau XXII présente les recommandations idéales pour la conception d'un essai clinique sur les symptômes négatifs.

Tableau XXII Bilan des recommandations idéales pour la conception d'un essai dans les symptômes négatifs.

Thérapie	Add on ou association de traitement Etude contre placebo tolérée
	Monothérapie L'utilisation du placebo est déconseillée car l'absence de traitement augmente inévitablement les symptômes positifs.
Durée	8 à 12 semaines pour les études de preuve de concept 6 mois pour les essais de phase 3.
Critères d'évaluation	Préférer les batteries de tests comme SANS, CAINS, BNSS, NAS.
Type d'étude	Randomisée, en double aveugle, groupes parallèles préféré au cross over.
Taille de l'échantillon	Augmenter la taille de l'échantillon pour avoir la meilleure puissance statistique et avoir un sens clinique, semble essentiel.
Critères d'inclusion	Symptômes négatifs persistants : manque d'affect, pauvreté du discours, avolition Etat stable de la maladie schizophrénique durant les 6 derniers mois
Critères d'exclusion	Patients dépressifs, sensible aux syndromes extrapyramidaux Mauvaise compliance, toxicomanes

D. Les preuves de concept en schizophrénie de 2003 à 2014

Il est important suite à nos diverses discussions sur les recommandations des différents consensus et sur les bilans des échelles d'évaluation utilisées, de faire le point sur ce qui est réellement appliqué dans les POC aujourd'hui. Nous allons donc analyser sur une dizaine d'années les diverses POC mises en place, principalement sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs qui sont le sujet majeur de ce travail.

Nous nous concentrerons sur les POC réalisées uniquement chez l'adulte, appliquées aux traitements médicamenteux, soit des nouvelles molécules mises en place, soit des molécules déjà connues et qui sont évaluées dans une nouvelle indication.

1) Méthodologie de travail

Clinical trial.org

Notre principal moteur de recherche pour notre analyse a été le site Clinical trial.org qui regroupe la majeure partie des essais cliniques internationaux. ClinicalTrials.gov a été créé à la suite de la loi de modernisation Food and Drug Administration de 1997 (FDAMA). FDAMA exigé que le ministère américain de la Santé et des Services sociaux à établir un registre des informations sur les essais cliniques pour les essais financés par le gouvernement fédéral et le secteur privé pour tester l'efficacité de médicaments expérimentaux pour les maladies graves ou les affections menaçant la vie. Il regroupe les études recensées dans les 50 états américains et dans 187 pays. La base est opérationnelle depuis 2008.¹⁰⁰

Le tableau XXIII regroupe l'ensemble de nos mots clés et les études que nous aurons finalement incluses dans notre analyse.

Trente six études sont présentes dans le tableau XXIII. Neuf études ont été exclues car elles concernaient la recherche sur l'imagerie médicale, et les traitements des effets indésirables des AP. Du fait de nos recherches par mots clés, nombreuses auront été les études présentent en doublons, ce qui a limité nos recherches. Au final 23 études seront analysées :

- **5** pour les symptômes négatifs ;
- **8** pour les troubles cognitifs ;
- **10** sur l'ensemble des symptômes.

Ces vingt trois études concernent uniquement l'évaluation de traitements médicamenteux inclus dans les essais clinique de phase II (annexe 1).

Tableau XXIII Méthodologie de recherche pour l'analyse des POC de 2003 à 2014

Recherches	Nombre total d'études	Etudes incluses dans l'analyse	Etudes non incluses dans l'analyse : les raisons.
<i>Schizophrenia proof of concept</i>	13	12	Concerne les troubles bipolaires
<i>Schizophrenia and cognitive and proof of concept</i>	6	5	Concerne les troubles bipolaires
<i>Schizophrenia and negative symptoms and proof of concept</i>	4	0	Ne concernent pas des études ciblées uniquement sur les symptômes négatifs
<i>Interventional studies, schizophrenia, cognitive impairment, adult, senior, phase 2</i>	10	5	Etudes en différentes doses ou trop peu renseignées.
<i>Interventional studies, schizophrenia, negative symptoms, adult, senior, phase 2</i>	17	6	Concernent les compléments alimentaires, étude en différentes doses
<i>Phase IIa : schizophrenia</i>	10	5	Concernent les enfants, étude en différentes doses.
<i>Phase 2a : schizophrenia</i>	21	2	Ne concerne pas les phases II ni la schizophrénie, études en différentes doses.

Pubmed :

Les recherches sur les consensus internationaux notamment MATRICS, nous ont permis d'isoler certaines POC dans les troubles cognitifs.

Nous étudierons pour chaque essai les critères suivants : le sponsor, la durée de l'étude, le statut de recrutement, les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement, le modèle d'intervention, le nombre de patients inclus, et enfin la tranche d'âge des patients sélectionnés pour faire le bilan des preuves de concept en schizophrénie sur ces dix dernières années et faire le parallèle avec les recommandations actuelles.

Nous n'étudierons pas les critères de sélection du fait de trop nombreuses inégalités dans l'incrémentation des données par le sponsor.

2) Design des études

a. POC ciblées sur les troubles cognitifs

Huit études seront analysées ici (annexe 2). Elles concernent toutes un traitement médicamenteux en combinaison à des antipsychotiques déjà pris par le patient (*add-on therapy*). Cinq de ces études concernent de nouvelles molécules testées pour la première fois chez le schizophrène (MK0057, MK0249, MEM 3454, MK-0777, AL108) les autres concernent des molécules déjà connues et qui sont testées dans une nouvelle indication (eltoprazine : parkinson, tocilizumab : polyarthrite rhumatoïde, armodafinil : trouble du sommeil). Cinq de ces études sont terminées les premiers résultats sont publiés pour 3 d'entre elles, une est en cours de recrutement, et deux n'ont pas été mises à jour récemment, leur statut de recrutement est donc inconnu.

Design

Cent pour cent des études sont interventionnelles, randomisées et une seulement n'est pas en double aveugle. Cinq études sont en groupes parallèles, 2 en cross over et une avec un seul groupe de patients. D'un point de vue des inclusions, la moyenne est de 67 patients recrutés par étude, l'étendue étant comprise entre 10 et 160 patients recrutés. En moyenne la durée du traitement est de 8.25 semaines et la durée de l'étude est de 13.25 mois. L'âge des patients s'étend de 18 à 65 ans.

Critères d'évaluation

Les batteries de tests les plus utilisées sont : MMCB, BACS, UPSA, SCoRs et le BPRS, ils sont présentés dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV Bilan critères d'évaluation : POC sur les troubles cognitifs

Troubles cognitifs			
Critères principaux		critères secondaires	
MMCB	5	UPSA	3
BACS	2	PANSS	3
		SCORS	3
		SANS	2
		BPRS	2
		BACS	1
		PSP	1
		PGIC	1
		CPT-AX	1

b. POC ciblées sur les symptômes négatifs

Cinq études seront analysées ici (annexe 3). Elles concernent toutes une nouvelle molécule (R049117838, AMG 747, LY2140023, SPD489, PF-03463275) et sont toutes étudiées en combinaison avec un ou plusieurs antipsychotiques. Deux de ces études se sont terminées prématurément, le statut de recrutement des 3 autres études est complet. Tous les sponsors sont privés.

Design

Cent pour cent des études sont interventionnelles, randomisées et en double aveugle. Les cinq études sont réalisées en groupe parallèle. Le nombre de patients inclus est en moyenne de 202 patients compris entre 92 et 323 patients recrutés. En moyenne la durée du traitement est de 11.8 semaines, et la durée de l'étude est de 18.6 mois. L'âge des patients s'étend de 18 à 65 ans.

Critères d'évaluation

Les échelles d'évaluation utilisées sont la PANSS et SANS pour les plus répandues. Les batteries de tests les plus utilisées sont : NAS, MMCB, PSP, UPSA. Ils sont présentés dans le tableau XXV.

Tableau XXV Bilan critères d'évaluation : POC sur les symptômes négatifs

Symptômes négatifs			
Critères principaux		critères secondaires	
PANSS	2	PANSS	3
NSA-16	2	PSP	2
SANS	1	MMCB	2
		UPSA	2
		SANS	1

c. POC ciblées sur l'ensemble des symptômes

Dix études seront analysées ici (annexe 4). Les molécules sont toutes analysées en *add-on therapy*. Six de ces études concernent de nouvelles molécules testées pour la première fois chez le schizophrène (LY500307, AZD2624, AZD8529, AZD0328, CYR-101, SCA-136) les autres concernent des molécules déjà connues (Pipampérone : psychiatrie, fingolimod : sclérose en plaque, N-Acetylcysteine et Intravenous Sodium Nitroprusside). Cinq de ces études sont complètes les premiers résultats sont publiés pour deux d'entre elles, deux sont en cours de recrutement, une n'a pas été mise à jour récemment son statut de recrutement est inconnu, une étude est en attente du lancement du recrutement, enfin une s'est terminée prématurément.

Design

Cent pour cent des études sont interventionnelles, randomisées et une seulement n'est pas en double aveugle. Huit études sont en groupes parallèles, une en cross over et une avec un seul groupe de patients. D'un point de vue des inclusions, la moyenne est de 117 patients recrutés par étude, l'étendue est comprise entre 13 et 300 patients recrutés. En moyenne la durée du traitement est de 6.25 semaines et la durée de l'étude est de 17.2 mois. L'âge des patients s'étend de 18 à 65 ans.

Critères d'évaluation

L'échelle d'évaluation la plus utilisée est la PANSS. Les batteries de test la plus utilisées sont la BACS et le BPRS. Ils sont présentés dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI Bilan critères d'évaluation : POC sur l'ensemble des symptômes schizophréniques

Ensemble de symptômes			
Critères principaux		critères secondaires	
PANSS	5	PANSS	2
COGSTATE	1	BACS	2
SANS	1	BPRS	2
		PSP	1

3) Synthèse et critiques

- Problématique de l'incrémentation des données dans Clinicaltrials.gov

Notre recherche sur le site de recensement des essais cliniques au niveau international (Clinicaltrials.gov) s'est avérée complexe. Cette base de données exige que de nombreux items soient complétés, certains sponsors se contentent de l'essentiel alors que d'autres vont dans le détail et donnent de nombreuses informations, ce qui crée pour notre analyse des discordances dans les points que nous souhaitons mettre en avant, comme nous allons le voir.

Nous avons rencontré des difficultés quant à la façon dont les phases d'études sont qualifiées, certains laboratoires intègrent l'étude de Preuve de Concept dans leur phase I ou comme des phases IIB voir III. Le terme n'est pas toujours utilisé comme il le faudrait, c'est-à-dire dans la phase IIa.

- Sponsors

On a observé que le rapport sponsors privés/publics était de un, mais il est à noter que les laboratoires Merck & Co, Astra Zeneca et Pfizer ont réalisé plusieurs POC avec différentes molécules.

- Bilan sur les designs : réalisé sur l'ensemble des études analysées (tableau XXVII)

L'ensemble des essais sont interventionnels randomisés, et la majorité en double aveugle. L'ensemble des POC analysées regroupent 57% d'études complètes, 17% en cours de recrutement, 13% se sont terminées prématurément, 8% ont un statut inconnu et 4% sont en attentes de recrutement.

Soixante dix huit pour cent des études sont en groupes parallèles, 13 % en cross over et 9% sur un seul groupe, ce qui correspond aux recommandations de l'EMA de privilégier les études en groupes parallèles.

Le nombre moyen de patients recrutés est de 129, ce qui correspond à la fourchette haute de la définition des études de phases II.

Concernant la durée du traitement à l'étude les valeurs correspondent aux recommandations du projet MATRICS cela est valable pour les troubles cognitifs, environ 8 semaines de traitement en moyenne, et pour les symptômes négatifs environ 12 semaines de traitement.

Enfin la durée moyenne d'une étude de son initiation à l'analyse des premiers résultats est en moyenne de 16 mois (13 mois pour les troubles cognitifs et 19 mois pour les symptômes négatifs).

L'âge des patients étudiés reste ciblé sur la tranche 18- 65 ans pour les deux indications. Ce qui ne convient pas aux essais ciblés sur les troubles cognitifs où il est demandé de se centrer sur des patients plus jeunes où les troubles cognitifs sont plus sensibles aux traitements, la limite supérieure devrait donc être abaissée. L'ensemble de ces résultats sont présent dans le tableau XXVII.

Concernant les échelles et les tests d'évaluation : on a pu constater l'absence de certaines échelles comme le CAINS, cela pourrait s'expliquer par son ajout récent dans les recommandations ; certaines échelles sont présentes presque dans chaque étude que ce soit dans les critères d'évaluation primaire et/ou secondaire comme la PANSS ou la CGI.

A noter que la CGI est une échelle évaluant l'amélioration globale attribuable à un traitement médicamenteux, elle n'est pas spécifique pour l'évaluation des symptômes schizophréniques, mais elle reste intéressante car elle évalue à la fois l'efficacité et la tolérance du nouveau traitement. Toutefois on retrouve pour les symptômes négatifs comme pour les troubles cognitifs les échelles recommandées. Le MMCB et le BACS sont les plus utilisés pour les troubles cognitifs on peut donc constater l'impact qu'a le projet MATRICS aujourd'hui. Concernant les symptômes négatifs la PANSS et le NSA-16 sont les échelles les plus utilisées, on peut regretter l'absence d'une échelle de mesure globale, qui serait plus spécifique et plus rapide que certaines échelles (SANS).

- *Add on* thérapie / monothérapie

Nous avons également constaté que 100% des essais étaient en association de traitement. La stratégie thérapeutique actuelle est donc de combiner des médicaments plus ou moins sélectifs, ayant des effets additifs ou synergiques sur les différentes dimensions symptomatiques de la maladie pour tenter de modifier son cours évolutif. Des produits à large spectre ont été tentés, mais sans succès jusqu'à maintenant. Aucun sponsor ne développe pour l'instant d'AP à large spectre.

Les symptômes schizophréniques étant variés et les patients ayant des profils bien différents il est souvent compliqué d'être spécifique à un profil de patients. Les différentes recommandations et consensus tendent à gommer ces différences. La schizophrénie est un domaine pour lequel la recherche doit se poursuivre et le design des études s'affiner pour permettre l'enregistrement de nouveaux produits dans ces indications qui restent encore des besoins médicaux non satisfaits.

Tableau XXVII Synthèse POC 2003-2014

		Analyse 1	Analyse 2	Analyse 3	Totaux	Résultats
Statuts du recrutement	Complète	5	3	5	13	57%
	Recrutement en cours	2	.	2	4	17%
	Terminée	.	2	1	3	13%
	Recrutement inconnu	.	.	1	1	4%
	Recrutement en attente	.	.	1	1	4%
	Statut inconnu	1	.	.	1	4%
Modèle d'intervention	Parallèle	5	5	8	18	78%
	Cross over	2	.	1	3	13%
	Simple groupe	1	.	1	2	9%
Sponsor	Public	3	5	4	12	50%
	Privée	5	.	6	11	50%
Enrôlement (moyenne)		67,25	203,00	116,50	.	128,92
Durée de l'étude (en mois)		13,25	18,60	17,20	.	16,35
Durée du traitement (en semaine)		8,25	11,80	7,50	.	9,18

Analyse 1 : sur les troubles cognitifs : 8 études
 Analyse 2 : sur les symptômes négatifs : 5 études
 Analyse 3 : sur l'ensemble des symptômes : 10 études

CONCLUSION

Avec l'intérêt constant et important de l'industrie pharmaceutique, des institutions gouvernementales et des experts du secteur psychiatrique pour élaborer les meilleurs projets de recherche, un effort particulier est fait sur la conception des essais cliniques. Les recommandations qui sont mises à jour, sont de mieux en mieux suivies par les professionnels du secteur, ce qui devrait permettre dans les prochaines années d'avoir la méthodologie la mieux appropriée pour évaluer les nouvelles molécules dans les pathologies pour lesquelles le besoin médical reste non satisfait et amener une molécule à son enregistrement.

Les études de preuve de concept au final sont peu nombreuses, certes cette analyse n'est pas suffisamment exhaustive. Les sites d'enregistrement des études cliniques ont été rendus obligatoires récemment, avec une disparité dans la manière d'enregistrer les informations. Les moteurs de recherches nous limitent et ce type d'étude a rarement été publié. Mais on peut tout de même constater que les POC sont peu nombreuses dans les indications recherchées. Cependant ce type d'étude reste une étape indispensable pour justifier de la poursuite du développement clinique d'une molécule dans ses meilleures conditions.

Des tests et des échelles de mesures standardisées et validées sont de plus en plus utilisés et reconnus, mais on peut toutefois regretter l'absence d'échelles d'évaluation des symptômes rapides à exécuter et spécifiques à chaque catégorie de symptômes.

On peut s'inquiéter d'un manque d'étude en monothérapie dans le traitement des symptômes négatifs et des troubles cognitifs liés à la schizophrénie, un antipsychotique à large spectre serait pourtant le bienvenu, il pourrait aider à améliorer la compliance des patients et diminuer les effets indésirables.

Les antipsychotiques sont une classe thérapeutique hétérogène. Ces différences d'effets liés à leurs propriétés pharmacologiques différentes et le nombre croissant des systèmes pharmacologiques identifiés et dont la modulation est pertinente, ouvrent des perspectives vers la découverte des traitements pouvant être actif sur plusieurs types de symptômes. L'intérêt de ce type de traitement serait de modifier le cours évolutif de la maladie et de prendre en charge l'ensemble de ses dimensions symptomatologiques.

De plus, l'intérêt croissant pour les neurosciences cognitives entraîne une re-conceptualisation plus large du traitement chez le schizophrène. Les neurosciences cognitives vont permettre de se concentrer sur la réduction des handicaps, l'amélioration

des résultats fonctionnels et la réintégration sociale des patients. Le but est d'identifier le profil de déficit de chaque patient pour créer une thérapie individualisée.

Assembler les connaissances pharmacologiques, neurologiques et génétiques semble être la clé des futurs traitements, pour que chaque schizophrène reçoive un traitement adapté à son profil.

Bibliographie

1. Bleuler E, Viallard A, Ey H. Dementia praecox ou Groupe des schizophr. nies. Paris; Clichy, France: E.P.E.L. ; G.R.E.C.; 1993.
2. Demily C, Franck N. Schizophrénie: diagnostic et prise en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
3. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 2005 Nov;2(4):282–99.
4. Debray Q, Granger B, Azais F. Psychopathologie de l'adulte. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
5. HAS. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE Juin 2007 SCHIZOPHRÉNIES [Internet]. 2007. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
6. American psychiatric association, Crocq M-A, Guelfi J-D. DSM-IV-TR manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2004.
7. Saoud M, Amato T d'. La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements. Paris: Masson; 2006.
8. Marie-Odile Krebs. Dossiers d'information schizophrénie [Internet]. 2014. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>
9. Franck N. Clinique de la schizophrénie. EMC - Psychiatr. 2013 Jan;10(1):1–16.
10. Évolution de la maladie | Schizophrénie : traitements et facteurs de risque [Internet]. [cited 2014 May 17]. Available from: http://python.sm.u-bordeaux2.fr/ter/2013/sc/cadieu-cazaubon-sarrazin/?page_id=289
11. Martin B, Franck N. La remédiation cognitive : un nouvel outil de soin pour la schizophrénie. *Perspect Psy*. 2012 Mar;51(1):7–13.
12. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994 Oct;151(10):1409–16.
13. OMS | Chapitre 2: Impact des troubles mentaux et du comportement [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/fr/index1.html>
14. Kapsambelis V, Laugier F. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Paris: Puf; 2012. 1200 p.
15. Franck Schürhoff, Andrei Szöke. Traduction des recommandations pour le traitement biologique des schizophrénies Chapitre I : traitement de la phase aiguë [Internet]. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Available from:

http://www.afpbn.org/pdf/forum/PDF_Guidelines__SZ_phase_aigue_traduction_francaise.pdf

16. CIM 10 [Internet]. Laboratoire d'Informatique Médicale; Available from: <http://www.med.univ-rennes1.fr/>
17. Tsoi DT-Y, Hunter MD, Woodruff PWR. History, aetiology, and symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry*. 2008 Oct;7(10):404–9.
18. Slater. E, Cowie V. *The Genetics of Mental Disorder*, Oxford University Press, Oxford. 1971;
19. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421–7.
20. Psychosociaux | Schizophrénie : traitements et facteurs de risque [Internet]. [cited 2014 Aug 18]. Available from: http://python.sm.u-bordeaux2.fr/ter/2013/sc/cadieu-cazaubon-sarrazin/?page_id=43
21. Risques tardifs (âge adulte) | Schizophrénie : traitements et facteurs de risque [Internet]. [cited 2014 Aug 18]. Available from: http://python.sm.u-bordeaux2.fr/ter/2013/sc/cadieu-cazaubon-sarrazin/?page_id=47
22. Modèle bio-psycho-social [Internet]. Fondation des maladies mentales; Available from: <http://ip-64-15-136-201.static.privatedns.com/fr/p/aider-une-personne/les-maladies-mentales/description/les-causes/modele-bio-psycho-social>
23. Antipsychotique : Définition de Antipsychotique [Internet]. [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Antipsychotique>
24. HAS :COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 30 novembre 2011 Liste des spécialités concernées :ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION PAR VOIE ORALE [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf
25. Laboratoire Lilly. Schizophrénie : prise en charge [Internet]. Available from: <http://www.lilly.fr/fr/maladie/schizophrenie/prise-en-charge.aspx>
26. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Aug;33(9):2061–79.
27. Thomas P. *Les antipsychotiques*. Paris: Médecine Sciences Publications : Lavoisier; 2013.
28. Pr J.L Senon. *Les neuroleptiques* [Internet]. Université de Poitiers : faculté de médecine; 2002. Available from: http://www.schizophrenies.fr/PDF/SENON_CSCT_neuroleptiques.pdf
29. La Commission européenne approuve le XEPLION(R) pour le traitement de la schizophrénie [Internet]. [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://kdc.pm/2ev>

30. Connell P. Amphetamine psychosis. 1958 Maudsley monographs ; no. 5
31. Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM. Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2009 Jan;6(1):78–85.
32. Bordet R, Thomas P. Les antipsychotiques. Paris: Médecine Sciences Publications : Lavoisier; 2013. Chapitre 2 : Pharmacologie des antipsychotiques : Acquis diversité et perspectives.
33. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2014 Jun 9];69(8).
34. Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*. 1999;89(4):999–1002.
35. Meltzer H, Massey B. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Feb;11(1):59–67.
36. Eustache F. L'hippocampe ultime rempart de la mémoire? 2006; Available from: http://www.aae.ens-cachan.fr/colloques/Entretien_Eustache-06-10-2006.pdf
37. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976 Jun 24;261(5562):717–9.
38. Bret P, Bonnet F, Bret MC, Jaffré A. [Use of atypical antipsychotics in Charles Perrens psychiatric hospital (Bordeaux) analysis of prescribing practices for Amisulpride, Clozapine, Olanzapine and Risperidone]. *L'Encéphale*. 2002 Aug;28(4):329–42.
39. BRET M.C., BRET P., BONNET F. Le point sur les antipsychotiques atypiques. *Pharm. Hosp*, 38, 1S2, p.S-2S. mars 2003.
40. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085–97.
41. Ellinger LK, Ipema HJ, Stachnik JM. Efficacy of Metformin and Topiramate in Prevention and Treatment of Second-Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Ann Pharmacother*. 2010 Apr 1;44(4):668–79.
42. Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1709–11.
43. Juignet P. Les effets indésirables des neuroleptiques. [Internet]. 2013. Available from: <http://www.psychisme.org/Therapeutique/Indesirneurolep.html>
44. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525–38.

45. Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):583–90.
46. Peter Falkai *et al* WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia traduction française par H. Verdoux, Recommandations pour le traitement biologique de la Schizophrénie Partie 2: Traitement à long terme de la Schizophrénie [Internet]. Available from: http://www.afpbn.org/pdf/forum/WFSBP_SZ_long_terme_170308_3.pdf "
47. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009 Jan;373(9657):31–41.
48. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209–23.
49. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct;63(10):1079–87.
50. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):715–23.
51. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb 1;166(2):152–63.
52. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. [Internet]. 2011. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/55780/55780.pdf>
53. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan;36(1):71–93.
54. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008.
56. René BENADHIRA. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie : situation actuelle et perspectives. [Internet]. 2014. Available from: http://webistem.com/ursi-f2012/output_directory/cd1/data/articles/000058.pdf
57. Fondation recherche médicale. Schizophrénie [Internet]. 2012. Available from: <http://www.frm.org/dossiers-104.html>

58. Passerieux C, Bazin N. La rééducation cognitive : évaluation des résultats, *Revue française des affaires sociales*, 2009/1 n° 1-2, p. 157-169.
59. Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of Integrated Psychological Therapy (IPT) for Schizophrenia Patients: A Research Update. *Schizophr Bull.* 2011 Sep 1;37(suppl 2):S71–S79.
60. Delahunty A, Morice R, Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychol Med.* 1993 Feb;23(1):221–7.
61. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull.* 2008 May;34(3):523–37.
62. Leem Enquête Attractivité 2012 – Rapport Final - 30/11/2012 [Internet]. Available from: file <http://www.leem.org/sites/default/files/Enquete-Attractivite-2012.pdf>
63. Cartwright ME, Cohen S, Fleishaker JC, Madani S, McLeod JF, Musser B, et al. Proof of Concept: A PhRMA Position Paper With Recommendations for Best Practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Mar;87(3):278–85.
64. M Lapeyre-Mestre. Placebo : Définitions, intérêt, utilisation. Master 2 pro : Pharmacologie et métiers du médicament.; 2014 Jan 10; Toulouse, université Paul Sabatier.
65. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia [Internet]. 2012 Sep. Report No.: EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf
66. Keefe R. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004 Jun 1;68(2-3):283–97.
67. Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Falissard B. Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie. *L'Encéphale.* 2008 Dec;34(6):557–62.
68. Makdissi M, Collie A, Maruff P, Darby DG, Bush A, McCrory P, et al. Computerised cognitive assessment of concussed Australian Rules footballers. *Br J Sports Med.* 2001 Oct;35(5):354–60.
69. Pietrzak RH, Olver J, Norman T, Piskulic D, Maruff P, Snyder PJ. A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009 Oct;31(7):848–59.
70. Maruff P, Thomas E, Cysique L, Brew B, Collie A, Snyder P, et al. Validity of the CogState brief battery: relationship to standardized tests and sensitivity to cognitive impairment in mild traumatic brain injury, schizophrenia, and AIDS dementia complex. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 2009 Mar;24(2):165–78.

71. Falconer DW, Cleland J, Fielding S, Reid IC. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychol Med.* 2010 Jun;40(6):1017–25.
72. Vita A, Deste G, Barlati S, De Peri L, Giambra A, Poli R, et al. Interview-based assessment of cognition in schizophrenia: Applicability of the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) in different phases of illness and settings of care. *Schizophr Res.* 2013 May 1;146(1):217–23.
73. Patterson TL, Goldman S, McKibbin CL, Hughs T, Jeste DV. UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull.* 2001;27(2):235–45.
74. Mausbach BT, Bowie CR, Harvey PD, Twamley EW, Goldman SR, Jeste DV, et al. Usefulness of the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2008 Mar;42(4):320–7.
75. Richard S.E. Keefe a,b,* , Kolleen Hurley Fox b, Philip D. Harvey c, Josephine Cucchiaroni d, Cynthia Siu e, Antony Loebel Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial *Schizophrenia Research* 125 (2011) 161–168
76. Bakkour N, Samp J, Akhras K, El Hammi E, Soussi I, Zahra F, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014 May;216(3):291–302.
77. Buchanan RW, Keefe RSE, Umbricht D, Green MF, Laughren T, Marder SR. The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophr Bull.* 2011 Nov;37(6):1209–17.
78. Buchanan RW. A Summary of the FDA-NIMH-MATRICES Workshop on Clinical Trial Design for Neurocognitive Drugs for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005 Jan 1;31(1):5–19.
79. Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical Trials of Potential Cognitive-Enhancing Drugs in Schizophrenia: What Have We Learned So Far? *Schizophr Bull.* 2013 Mar 1;39(2):417–35.
80. Balzan RP, Neaves A, Denson LA, Liu D, Galletly C. Cognitive deficit awareness in schizophrenia: absent, intact, or somewhere in-between? *Cognit Neuropsychiatry.* 2014 Apr 22;1–14.
81. Barch DM, Carter CS, CNTRICS Executive Committee. Measurement issues in the use of cognitive neuroscience tasks in drug development for impaired cognition in schizophrenia: a report of the second consensus building conference of the CNTRICS initiative. *Schizophr Bull.* 2008 Jul;34(4):613–8.
82. Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, Bullmore E, Krystal JH, Cohen J, et al. Identifying Cognitive Mechanisms Targeted for Treatment Development in Schizophrenia: An Overview of the First Meeting of the Cognitive Neuroscience

- Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) Initiative. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;64(1):4–10.
83. Carter CS, Barch DM, Bullmore E. Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) II: Developing Imaging Biomarkers to Enhance Treatment Development for Schizophrenia and Related Disorders. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;70(1):7–12.
 84. Calderone DJ, Martinez A, Zemon V, Hoptman MJ, Hu G, Watkins JE, et al. Comparison of psychophysical, electrophysiological, and fMRI assessment of visual contrast responses in patients with schizophrenia. *NeuroImage*. 2013 Feb 15;67:153–62.
 85. INSERM. imagerie par resonance magnetique fonctionnelle [Internet Available from: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/imagerie-par-resonance-magnetique-fonctionnelle-irmf>
 86. Scognamiglio C, Houenou J. A meta-analysis of fMRI studies in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Jun 27;
 87. Furtner J, Prayer D, Sachs G. Funktionelle MRT bei Schizophreniepatienten: Diagnostik und Therapiemonitoring kognitiver Defizite schizophrener Patienten mittels funktioneller MRT. *Radiol*. 2010 Feb;50(2):131–5.
 88. Möller HJ. Novel antipsychotics and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Mar;13 Suppl 3:S43–47.
 89. Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 May;24(5):737–43.
 90. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
 91. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov;(7):49–58.
 92. Alphas LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(2):159–63.
 93. Alphas L, Morlock R, Coon C, Cazorla P, Szegedi A, Panagides J. Validation of a 4-item Negative Symptom Assessment (NSA-4): a short, practical clinical tool for the assessment of negative symptoms in schizophrenia: NSA-4 validation. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2011 Jun;20(2):e31–e37.
 94. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophr Bull*. 2011 Mar 1;37(2):300–5.
 95. Horan WP, Kring AM, Gur RE, Reise SP, Blanchard JJ. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res*. 2011 Nov;132(2-3):140–5.

96. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *Am J Psychiatry*. 2013 Feb 1;170(2):165.
97. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006 Apr;32(2):214–9.
98. Marder SR, Daniel DG, Alphs L, Awad AG, Keefe RSE. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull*. 2011 Mar;37(2):250–4.
99. Tarrier N. Negative Symptoms in Schizophrenia: Comments From a Clinical Psychology Perspective. *Schizophr Bull*. 2006 Apr 1;32(2):231–3.
100. What is ClinicalTrials.gov? [Internet clinicaltrial.gov; 2014 [cited 2014 Mar 25]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>

GLOSSAIRE

Aboulie	Déficit de la volonté
Agranulocytose	Absence de certains globules blancs dans le sang (les granulocytes neutrophiles) qui font partie du système de défense de l'organisme contre les maladies
Agrammatisme	Syntaxe inappropriée
Akathisie	L'impérieuse nécessité d'agir ou de penser
Alogie	Perte de la faculté de parler qui survient à la suite d'une lésion du système nerveux central
Anergie	Perte d'énergie
Anhédonie	Perte du plaisir
Animie	Réduction de la mobilité de la face
Apathie	Incapacité à réagir
Apragmatisme	Déficits de la capacité à entreprendre des actions
Auto-immun	Une maladie auto-immune survient quand les mécanismes de tolérance au soi deviennent défaillants, permettant aux lymphocytes autoréactifs d'attaquer les constituants de l'organisme.
Avolition	Incapacité à entreprendre des activités orientées vers un but et y persister.
Biomarqueurs	Caractéristique qui est mesurée de manière objective comme un indice d'un pathogène, procédé ou une réponse à un traitement.
Blépharospasme	Fermeture involontaire des paupières
Catatonie	Etat de stupeur
Cénesthopathie (schizophrénie)	Les cénesthopathies sont une entité clinique résultant d'une forme d'altération de la cénesthésie, qui se caractérise par des sensations

	corporelles anormales ou étranges.
Crise oculogyre	Spasme des muscles oculomoteurs figeant les globes oculaires dans une orientation fixe le plus souvent vers le haut.
Dyskinésies	Contractures involontaires touchant les extrémités céphaliques
Effets incisifs	Un effet incisif appelé aussi activateur, désinhibiteur ou anti-autistique. Cet effet incisif est associé à l'atténuation ou à la disparition du délire, améliore le contact du malade avec la réalité
Endophenotype	Est un terme génétique épidémiologique qui est utilisé pour analyser les symptômes comportementaux dans des phénotypes stables avec un lien génétique clair.
Eosinophilie	Augmentation permanente de la valeur de la numération des polynucléaires éosinophiles
ERP	Désigne la modification du potentiel électrique produite par le système nerveux en réponse à une stimulation externe ou interne et enregistré grâce à des techniques comme l'eeg ou la MEG.
Etude d'interruption	Etude qui consiste à stopper le traitement en cours d'étude pour analyser les patients qui vont intégrer le bras placebo ou le bras du traitement à l'étude. (analyse intermédiaire)
Forme retard	Formes galéniques modifiées où la vitesse de libération du principe actif à partir de sa forme galénique est prolongée grâce à des procédés technologiques.
Galactorrhée	Production et une émission de lait par les glandes mammaires anormale
Gynécomastie	Développement excessif des glandes mammaires chez l'homme
Hallucinations cénesthésiques	Sensations corporelles profondes
Hypersialorrhée	Une hypersalivation
Hébéphrénie	Forme de schizophrénie touchant des sujets jeunes, avec une absence apparente de délire paranoïde et la présence d'un syndrome

	dissociatif menant rapidement à un retrait social (retrait autistique).
Incurie	Incapacité à prendre soin de soi
Leucocytose	Taux de globules blancs dans le sang
Néologismes	Inventions de nouveaux mots
Nosographie	Histoire de la maladie
Mesure coprimaire	Cette mesure souvent fonctionnelle s'ajoute à la mesure principale de l'essai cliniquette vient l'appuyer
Métacognition	Possibilité d'avoir une représentation de nos contenus de pensée ou de nos stratégies mentales. Activité mentale sur ses propres processus mentaux, c'est-à-dire « penser sur ses propres pensées ».
Oniroïde (état)	Etat ressemblant à un rêve comportant des expériences hallucinatoires intensément vécues.
Paralogismes	Attribution d'un sens nouveau à des mots existants
Paranoïde	Un syndrome délirant (une perte de contact avec la réalité partagée par d'autres) caractéristique de la schizophrénie
Potentialisation à long terme	Renforcement durable de l'efficacité de la transmission synaptique qui fait suite à certains types de stimulation
Prescription hors AMM (off-label)	Pratiquée par un médecin lorsqu'il utilise un médicament hors du cadre restrictif de l'amm. Soit parce qu'il veut traiter une autre pathologie, soit parce qu'il a décidé d'utiliser une posologie différente de celle qui est recommandée. Cette démarche n'est pas illégale
Priapismes	Erection prolongée (plusieurs heures ou jours),
Rhabdomyolyses	Syndrome clinique et biologique lié à la destruction des fibres musculaires squelettiques dont le contenu est libéré dans le secteur circulant et les liquides extracellulaires.
Schizophasie	Langage peu ou non compréhensible
Syndromes pyramidaux extra	Troubles liés à l'altération du faisceau extrapyramidal. Il s'agit de modifications de la tonicité des muscles et de la régulation des

	mouvements
Syndrome malin des neuroleptiques	Une rigidité, une augmentation de la créatine-phosphokinase et une hyperthermie supérieure à 38.5°C.
Tangentialité	Réponses aux questions indirectes ou inappropriées
Tasikinésie	Besoin impérieux de déambuler
Thrombocytopénie	Chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000 par millimètre cube de sang.
Trismus	Contraction constante et involontaire des muscles

Annexes

Annexe 1 : La cible des différentes molécules	1356
Annexe 2 : 8 études sur le trouble cognitif	137
Etude 1 : molécule AL-108	1377
Etude 2 : molécule MK 0557	138
Etude 3 : molécule MK 0249	139
Etude 4 : molécule MEM 3454	140
Etude 5 : molécule MK 0777	141
Etude 6 : traitement Tocilizumab	143
Etude 7 : traitement Armodafinil	144
Etude 8 : traitement Eltoprazine	1455
Annexe 3 : 5 études sur les symptômes négatifs	1477
Etude 1 : molécule RO 4917838	1477
Etude 2 : molécule AMG 747	1488
Etude 3 : molécule LY2140023	1500
Etude 4 : molécule SPD 489	1511
Etude 5 : molécule PF 03463275	1522
Annexe 4 : 10 études sur l'ensemble des symptômes	154
Etude 1 : molécule LY500307	154
Etude 2 : molécule AZD 2624	156
Etude 3 : molécule AZD 8529	157
Etude 4 : molécule AZD 0328	158
Etude 5 : molécule CYR 101	159
Etude 6 : molécule SCA 136	160
Etude 7 : traitement Pipampérone	161
Etude 8 : traitement fingolimod	163
Etude 9 : traitement N Acetylcysteine	164
Etude 10 : traitement Sodium nitroprusside	165

Abréviations des échelles d'évaluations présentes dans les différents tableaux d'analyses :

Annexe 1 : La cible des différentes molécules

	Cibles
Etudes sur le trouble cognitif	
Etude 1 : molécule AL-108	Tubulin function in brain function
Etude 2 : molécule MK 0557	
Etude 3 : molécule MK 0249	H3 inverse agonist
Etude 4 : molécule MEM 3454	
Etude 5 : molécule MK 0777	A γ -aminobutyric acid (GABA)(A) α 2/ α 3 partial agonist
Etude 6 : traitement Tocilizumab	
Etude 7 : traitement Armodafinil	
Etude 8 : traitement Eltoprazine	Agonist effects on both 5-HT1A and 5-HT1B receptors
Etudes sur les symptômes négatifs	
Etude 1 : molécule RO 4917838	Glycine reuptake inhibitor
Etude 2 : molécule AMG 747	
Etude 3 : molécule LY2140023	Prodrug of metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist
Etude 4 : molécule SPD 489	
Etude 5 : molécule PF 03463275	Inhibitors of glycine transporter type 1 (glyt1)
Etudes sur l'ensemble des symptômes	
Etude 1 : molécule LY500307	Selective estrogen receptor beta (er β) agonist
Etude 2 : molécule AZD 2624	Neurokinin 3 (NK(3)) tachykinin receptors antagonist
Etude 3 : molécule AZD 8529	
Etude 4 : molécule AZD 0328	Nicotinic receptor partial agonist
Etude 5 : molécule CYR 101	Novel pharmacological profile and devoid of dopamine D2 receptor binding properties.
Etude 6 : molécule SCA 136	5-HT2C receptor agonist
Etude 7 : traitement Pipampérone	
Etude 8 : traitement fingolimod	
Etude 9 : traitement N Acetylcysteine	Leads on the one hand a rising glutathione brain
Etude 10 : traitement Sodium nitroprusside	

Les cases grisées correspondent aux études où la cible du traitement n'est pas donnée.

Annexe 2 : 8 études sur le trouble cognitif

	Etude 1 : molécule AL-108
NCT Number	NCT00505765
Sponsor	University of California, Los Angeles
Start date	July 2007
Primary Completion Date	April 2009
Duration of study	23 months
Recruitment status	Completed
Title	A Multicenter Ascending Dose, Double Blind, Placebo-controlled Study of NAP (AL-108) in Chronic Schizophrenia
Brief Summary	AL-108 is an intranasal drug product containing NAP (8 amino-acid peptide) . Studies in animals suggest that this drug may protect neurons and may improve cognition in schizophrenia
Efficacy outcome measures	1) MCCB 2) UPSA, SCoRS, BPRS
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: AL-108, 30 mg/day Experimental: AL-108, 5 mg/day Placebo Comparator: Placebo, 3 sprays BID Placebo Comparator: Placebo, 1 Spray Daily
Duration of treatment	12 weeks
estimated enrollment	63
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •DSM IV/DSM IV TR diagnosis of schizophrenia •Subjects will be treated with one of the following second generation antipsychotics: risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, or aripiprazole for the previous two months, with no change in dose in the last month, and/or with injectable depot antipsychotics (fluphenazine or haloperidol decanoate) with no change in last 3 months. •Subjects will meet the following symptom criteria: •BPRS item score >3 (mild) •Simpson-Angus Scale total score less than or equal to 6 •Calgary Depression Scale total score less than or equal to 10 •Subjects will meet the following cognitive performance criteria: •Performance less than the maximum cutoff (in parentheses) for ONE of the following MCCB tests: •Letter-number span (20); •HVLt total (31); and •CPT d-prime (3.47) •Able to complete the baseline MCCB validly as assessed by Chief Neuropsychologist or NP tester •Raw score of 6 or greater on the WTAR

Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Current treatment with oral conventional antipsychotics (e.g. fluphenazine, haloperidol) or clozapine. •Subjects with a DSM-IV diagnosis of alcohol or substance abuse (other than nicotine) within the last month or a DSM-IV diagnosis of alcohol or substance dependence (other than nicotine) within the last 6 months •Subjects with a history of significant head injury/trauma, as defined by one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> •Clear cognitive sequellae of the injury •Cognitive rehabilitation following the injury •Prior participation in a clinical trial of investigational medication within 60 days.
Ages	18 Years to 60 Years
Publication	NO

	Etude 2 : molécule MK 0557
NCT Number	NCT00482430
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp.
Start date	September 2007
Primary Completion Date	october 2008
Duration of study	13 months
Recruitment status	completed.
Title	A Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Period, Cross-Over Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK0557 for the Treatment of Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia,
Brief Summary	The purpose of this study is to determine the safety and effectiveness of an investigational drug for the treatment of cognitive impairment in patients with schizophrenia.
Efficacy outcome measures	<p>1) Mean change from baseline at 4 weeks of treatment on a sequence of cognitive tests and that MK0557 generally well tolerated</p> <p>2) Mean change from baseline at 4 weeks of treatment on a sequence of cognitive tests and that MK0557 generally well tolerated , Mean change from baseline at 4 weeks of treatment on neuropsychological tests for executive functioning, episodic memory and working memory</p>
Intervention Model	Crossover assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Drug: MK0557 Drug: Comparator: Placebo (unspecified)
Duration of treatment	15 weeks
estimated enrollment	50

Inclusion Criteria	<p>Patient is clinically stable, on current antipsychotic medication for at least 3 months and current dose for 2 months</p> <p>Patient has a 6th grade reading level or better and has completed at least 6 years of formal education</p> <p>Patient has had a stable living arrangement for at least 3 months prior to study start</p> <p>Patient is in general good health based on screening assessments</p>
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Patient has a major disease/disorder that may interfere with cognitive testing (such as mental retardation) and/or pose a risk upon study participation •Patient has a history of head trauma with loss of consciousness greater than 15 minutes •Patient has had warfarin treatment, MAO inhibitors, clonazepam, clozapine or St. John's wort within 1 month of screening •Patient has had ECT treatment within 6 months of screening •Patient requires treatment with antihistamines or certain other medications listed in the protocol •Patient has a history of liver disease that has been active within the last 2 years, or a history of cancer within past 5 years •Patient has a history of alcohol or drug dependence within past year or alcohol or drug abuse within 3 months of screening
Ages	21 Years to 55 Years
Publication	NO

	Etude 3 : molécule MK 0249
NCT Number	NCT00506077
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp.
Start date	February 2008
Primary Completion Date	october 2008
Duration of study	8 months
Recruitment status	completed.
Title	A Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Period, Cross-Over Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK0249 for the Treatment of Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia
Brief Summary	The purpose of this study is to determine the safety and effectiveness of an investigational drug MK0249 for the treatment of the cognitive impairment in patients with schizophrenia.
Efficacy outcome measures	1) BACS 2)
Intervention Model	Crossover assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: MK0249 Placebo Comparator: Placebo
Duration of treatment	4 weeks

estimated enrollment	55
Inclusion Criteria	<p>Patient is clinically stable, on current antipsychotic medication for at least 3 months and current dose for 2 months</p> <p>Patient has a 6th grade reading level or better</p> <p>Females are not pregnant, and those who can have children agree to remain abstinent or use acceptable birth control throughout the study</p> <p>Patient has had a stable living arrangement for at least 3 months prior to study start</p> <p>Patient is in general good health based on screening assessments</p> <p>PANSS score between 36 and 75 at screening and at the first baseline visit</p> <p>CGI-S score less than or equal to 4 at screening and at the first baseline visit</p>
Exclusion Criteria	<p>Patient has a major disease/disorder that may interfere with cognitive testing (such as mental retardation) and/or pose a risk upon study participation</p> <p>Patient has a history of head trauma with loss of consciousness greater than 15 minutes</p> <p>Patient has had warfarin treatment, MAO inhibitors, clonazepam or clozapine within 1 month of screening</p> <p>Patient has had ECT treatment within 6 months of screening</p> <p>Patient requires treatment with antihistamines or certain other medications listed in the protocol</p> <p>Patient has a history of liver disease that has been active within the last 2 years, or a history of cancer within the past 5 years</p> <p>Patient has a history of alcohol or drug dependence within the past year or alcohol or drug abuse within 3 months of screening</p>
Ages	21 Years to 55 Years
Publication	PMID: 23523692

	Etude 4 : molécule MEM 3454
NCT Number	NCT00604760
Sponsor	Memory Pharmaceuticals
Start date	December 2007
Primary Completion Date	february 2009
Duration of study	13 months
Recruitment status	unknown
Title	A Phase 2a, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEM 3454 as Adjunctive Treatment in Combination With a Preexisting Antipsychotic in Patients With Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia
Brief Summary	To establish the proof of concept that MEM 3454, used as add-on pharmacotherapy, is a safe and effective treatment in patients with cognitive impairment associated with schizophrenia (CIAS).
Efficacy outcome measures	1) MMCB 2) UPSA, PSP, CGI-S
Intervention Model	Parallel Assignment

Masking	Double Blind (Subject, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	<ul style="list-style-type: none"> •Experimental: A Drug: MEM 3454 •Experimental: B Drug: MEM 3454 •Experimental: C Drug: MEM 3454 •Placebo Comparator: D
Duration of treatment	10 weeks
estimated enrollment	160
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Diagnosis of schizophrenia (any subtype), assessed using a structured interview. •At least one month on the same dose of antipsychotic medication. •Clinically stable, as judged by the investigator, and in a non-acute phase for at least 12 weeks. •Able to provide informed consent. •Fluent in English. •Smokers and non-smokers.
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •First 3 years of schizophrenia diagnosis. •Current risk of suicide, or history of suicidal behavior within the last 6 months. •Hospitalized for psychiatric symptoms in the past 3 months. •Other psychiatric diagnoses. •Substance abuse/dependence (other than nicotine or caffeine) within the last 6 months according. •Nicotine replacement therapy, smoking cessation medications or remedies, including Varenicline (Chantix).
Ages	18 Years to 55 Years
Publication	NO

	Etude 5 : molécule MK 0777
NCT Number	NCT00505076
Sponsor	University of California, Los Angeles
Start date	July 2007
Primary Completion Date	September 2009
Duration of study	24 months
Recruitment status	completed.
Title	MK-0777 for the Treatment of Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia
Brief Summary	The purpose of the proposed study is to examine the efficacy and safety of two doses of MK-0777 GEM, 3 mg BID and 8 mg BID, in the treatment of cognitive impairments in patients with schizophrenia. Secondary goals are to determine whether MK-0777 has beneficial effects on measures of functional capacity and patient self-report of cognitive function.
Efficacy outcome measures	<ol style="list-style-type: none"> 1) MMCB 2) UPSA, SCoRs, BPRS
Intervention	Parallel Assignment

Model	
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	<p>Experimental: 1 MK-0777 GEM, 8 mg BID</p> <p>Experimental: 2 MK-0777 GEM, 3 mg BID</p> <p>Placebo Comparator: 3 2 tablets placebo BID</p>
Duration of treatment	5 weeks
estimated enrollment	90
Inclusion Criteria	<p>Diagnosis: DSM IV/DSM IV TR schizophrenia (including disorganized (295.10), paranoid (295.30), undifferentiated (295.90), and catatonic (295.20) subtypes) Duration of illness equal to or greater than one year Subjects will be treated with one or two of the following second generation antipsychotics: risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, or aripiprazole for the previous two months, with no change in dose in the last month. Subjects will meet the following symptom criteria: BPRS Hallucinatory Behavior or Unusual Thought Content item scores ≤ 4 BPRS Conceptual Disorganization item score ≤ 4 SANS global items ≤ 3 Simpson-Angus Scale total score ≤ 6 Calgary Depression Scale total score ≤ 10 Subjects will meet the following cognitive performance criteria: Performance less than the maximum cutoff (in parentheses) for ONE of the following MCCB tests: i.) Letter-number span (20); ii.) HVLt total (31); and iii.) CPT d-prime (3.47) Raw score of 6 or greater on the WTAR</p>
Exclusion Criteria	<p>Current treatment with conventional antipsychotics (e.g. fluphenazine, haloperidol) or clozapine Current treatment (within 4 weeks) with psychotropic agents known to act at the GABAA receptor, including benzodiazepines; sedative-hypnotics other than trazadone and chloral hydrate; carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, and valproic acid Current treatment (within 4 weeks) with a drug that inhibits CYP3A4, including: cimetidine; cyclosporine; erythromycin or erythromycin-like drugs (e.g., azithromycin, clarithromycin); diltiazem; fluoxetine, fluvoxamine; itraconazole, ketoconazole or other systemic antifungal agents in the azole class; nefazodone; or induce CYP3A4, including: carbamazepine, modafinil; phenobarbital; phenytoin; rifampin; St. Johns wort; and troglitazone. Current treatment (within 4 weeks) with psychotropic agents known to effect cognition: amphetamine; barbiturates; lithium; MAOIs; methylphenidate Current treatment (within 4 weeks) with herbal preparations with possible psychotropic effects Current treatment (within 4 weeks) with systemic steroids Subjects with a DSM-IV diagnosis of alcohol or substance abuse (other than nicotine) Presence of PI or greater posterior subcapsular cataracts Uveitis with 1+ or greater flare or cells Subjects with a history of significant head injury/trauma, as defined by one or more of the following: Loss of consciousness (LOC) for more than 1 hour Recurring seizures resulting from the head injury Clear cognitive sequelae of the injury</p>

	<p>Cognitive rehabilitation following the injury</p> <p>Subjects with a history of clinically significant, Clinically significant abnormalities in physical examination, ECG, or laboratory assessments</p> <p>History of severe symptoms of benzodiazepine withdrawal (e.g., history of seizures or delirium associated with withdrawal)</p> <p>Prior participation in a clinical trial of any other psychotropic medication within 2 months.</p>
Ages	18 Years to 60 Years
Publication	PMID: 21145041

	Etude 6 : traitement Tocilizumab
NCT Number	NCT01696929
Sponsor	Brian Miller Georgia Regents University
Start date	september 2012
Primary Completion Date	august 2013
Duration of study	11 months
Recruitment status	Recruiting
Title	An Open-Label Trial of Tocilizumab in Schizophrenia
Brief Summary	to determine the safety, tolerability, and efficacy of Tocilizumab (Actemra) as an adjunct to antipsychotic medications in stable outpatients with schizophrenia. Tocilizumab (structural formula C6428H9976N1720O2018S42) is a recombinant humanized anti-human interleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody of the immunoglobulin (Ig) IgG1 subclass
Efficacy outcome measures	1) BACS 2) CGI, PANSS
Intervention Model	Single Group Assignment
Masking	Open Label
treatment: study arms	Experimental: Tocilizumab
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	10
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •diagnosis of schizophrenia •stable based on clinical judgement, no psychiatric hospitalizations in past 3 months, and on the same psychotropic medications for >4 weeks •taking a non-clozapine antipsychotic
Exclusion	•imminent danger to self/others

Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •antibiotic use in the past 2 weeks •current scheduled use of immunomodulatory agents •history of an immune disorder •illicit drug use in the past 30 days •any unstable or untreated medical condition •any abnormal lab test result judged to be clinically significant •active, chronic or recurrent infections
Ages	18 years to 50 years
Publication	NO

	Etude 7 : traitement Armodafinil
NCT Number	NCT00487942
Sponsor	Cephalon
Start date	39326
Primary Completion Date	december 2007
Duration of study	3 months
Recruitment status	completed Has Results
Title	A 4-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dosage Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Armodafinil as Adjunctive Therapy in Adults With Cognitive Deficits Associated With Schizophrenia
Brief Summary	The primary objective of this study is to evaluate if adjunctive armodafinil treatment can improve the cognitive deficits in patients with schizophrenia
Efficacy outcome measures	1) MMCB 2) SCoRs, CGI-S, PGIC, SANS, PANSS
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Active Comparator: 50 mg/day armodafinil Active Comparator: 100 mg/day armodafinil Active Comparator: 200 mg/day armodafinil Placebo Comparator
Duration of treatment	4 weeks
estimated enrollment	60
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •The patient has a diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV-TR criteria as determined by the SCID and has been clinically stable in a nonacute phase of their illness for at least 8 weeks prior to the baseline visit. •The patient has received treatment with olanzapine, oral risperidone, or paliperidone for schizophrenia for at least 6 weeks prior to the screening visit and has been on a stable dose of olanzapine, oral risperidone, or paliperidone for at least 4 weeks prior to the screening visit. The patient is prepared to remain at these stable dosages for the duration of the study.

Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •The patient has any Axis I disorder, including schizoaffective disorder and sleep disorders, apart from schizophrenia, and nicotine dependence. •The patient has tardive dyskinesia or any other clinically significant movement disorder. •The patient has any clinically significant uncontrolled medical (including illnesses related to the cardiovascular, renal, or hepatic systems) or surgical condition. •The patient has previously received modafinil or armodafinil, or the patient has a known sensitivity to any ingredients in the study drug tablets. •The patient is a pregnant or lactating woman. (Any woman becoming pregnant during the study will be withdrawn from the study.)
Ages	18 years to 60 years
Publication	PMID: 20816042

	Etude 8 : traitement Eltoprazine
NCT Number	NCT01266174
Sponsor	PsychoGenics Inc.
Start date	August 2011
Primary Completion Date	September 2012
Duration of study	11 months
Recruitment status	unknown
Title	Randomized, Double-blind, Parallel Trial Comparing the Effects of Eltoprazine (Adjunct to Anti-psychotics) With Placebo in Adults With Schizophrenia, in Improving One or More Dimensions of Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia
Brief Summary	This study will compare the effects of Eltoprazine (as an adjunctive treatment to anti-psychotics) with Placebo in Adults with a DSM IV/DSM IV TR diagnosis of schizophrenia, in potentially improving one or more dimensions of cognitive impairment associated with schizophrenia.
Efficacy outcome measures	1) MMCB 2) CPT-AX, BPRS, SANS
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: Eltoprazine Placebo Comparator: Placebo
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	50
Inclusion	Performance less than the maximum cutoff (in parentheses) for ONE of the

Criteria	<p>following MCCB tests: Letter-number span (20); ii) HVLIT total (31); and iii) CPT d-prime (3.47)</p> <p>BPRS Hallucinatory Behavior or Unusual Thought Content item scores ≤ 5</p> <p>BPRS Conceptual Disorganization item score ≤ 4</p> <p>Able to complete the baseline MCCB validly as assessed by Chief Neuropsychologist or tester</p> <p>Wechsler Test of Adult Reading (WTAR) raw score ≥ 6</p> <p>Be treated with one of the following second generation antipsychotics: risperidone, olanzapine, quetiapine, asenapine, iloperidone or paliperidone for the previous two months, with no change in dose in the last month, or with injectable depot antipsychotics (fluphenazine, haloperidol decanoate, risperdal Consta or paliperidone sustenna)</p> <p>Laboratory results must show no clinically significant abnormalities.</p> <p>Must have an electrocardiogram (ECG) with QTc measurement performed at Screening that is not clinically significant.</p> <p>Must have a negative drug screen</p>
Exclusion Criteria	<p>Current treatment with one of the following antipsychotics: clozapine, aripiprazole, lurasidone or ziprasidone.</p> <p>Current treatment with any anti-cholinergic drug in doses above 2 mg daily for benztropine, 5 mg per day for trihexyphenidyl, and 50 mg day for diphenhydramine.</p> <p>Current treatment with benzodiazepines in doses above 10 mg of diazepam (or the equivalent of another drug).</p> <p>Patients with a DSM-IV diagnosis of alcohol or substance abuse (other than nicotine) within the last month or a DSM-IV diagnosis of alcohol or substance dependence (other than nicotine) within the last 6 months.</p> <p>Have a significant suicide attempt within one year of Visit 1, answered yes to question 3, 4 or 5 on the C-SSRS (screening form) at Visit 1, or are currently at risk of suicide in the opinion of the Investigator.</p> <p>Patients with a history of significant head injury/trauma.</p> <p>Patients with a clinically significant</p> <p>Have significant prior or current medical conditions that, in the judgment of the investigator</p> <p>Have any medical condition that would increase sympathetic nervous system activity markedly.</p> <p>Used monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) during the 2 weeks (14 days) prior to Baseline Visit 1.</p> <p>Have used any SSRI, a 5HT1A agonist or other serotonin-mediated treatment for any reason during the 4 weeks prior V1.</p>
Ages	/
Publication	NO

Annexe 3 : 5 études sur les symptômes négatifs

	Etude 1 : molécule RO 4917838
NCT Number	NCT00616798
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Start date	March 2008
Primary Completion Date	February 2010
Duration of study	23 months
Recruitment status	Completed
Title	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled add-on Trial of the Safety and Efficacy of RO4917838 in Outpatients on Select Atypical Antipsychotics With Prominent Negative or Disorganized Thought Symptoms
Brief Summary	This study will determine the efficacy and safety of RO4917838 in patients with schizophrenia who are stable on current antipsychotic treatment (olanzapine, que tiapine, risperidone, paliperidone or aripiprazole) with prominent negative or d isorganized thought symptoms. After a 4 week run in period on their current anti psychotic treatment, patients will be randomized to receive placebo 10mg, 30mg, or 60mg of RO4917838 once daily, p.o., as add-on therapy. The anticipated time o n study treatment is <3 months, and the target sample size is 100-500 individual s.
Efficacy outcome measures	1) PANSS 2) CGI, PSP
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	<ul style="list-style-type: none"> •Experimental: 1 <ul style="list-style-type: none"> ◦Drug: RO4917838 ◦Drug: Standard antipsychotic therapy •Experimental: 2 <ul style="list-style-type: none"> ◦Drug: RO4917838 ◦Drug: Standard antipsychotic therapy •Experimental: 3 <ul style="list-style-type: none"> ◦Drug: RO4917838 ◦Drug: Standard antipsychotic therapy •Placebo Comparator: 4 <ul style="list-style-type: none"> ◦Drug: Placebo ◦Drug: Standard antipsychotic therapy
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	323

Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •adult patients, 18-60 years of age; •diagnosis of schizophrenia (based on screening tests); •outpatients, with no hospitalization for worsening of schizophrenia within 3 months; •medically and psychiatrically stable over prior 1 month and psychiatrically stable without symptom exacerbation within prior 3 months; •currently taking no more than 2 antipsychotic drugs
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •began a new non-medication treatment for schizophrenia or other psychiatric condition within last 3 months; •on >1 antidepressant, or a change in dose of antidepressant within 3 months; •alcohol or substance abuse or dependence within 3 months; •has previously received RO4917838
Ages	18 Years to 60 Years
Publication en lien	PMID:24696094

	Etude 2 : molécule AMG 747
NCT Number	NCT01568229
Sponsor	Amgen
Start date	May 2012
Primary Completion Date	June 2013
Duration of study	13 months
Recruitment status	terminated
Title	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Add-on AMG 747 on Schizophrenia Negative Symptoms
Brief Summary	The purpose of this study is to evaluate the effect of AMG 747 on negative symptoms of schizophrenia in patients who are stable on current antipsychotic treatment. After a run-in period on their current antipsychotic treatment, patients will be randomized to one of the four treatment arms as add-on therapy for a treatment duration of up to 3 months.
Efficacy outcome measures	<p>1) NSA-16</p> <p>2) PANSS, CGI-S, CGI-I</p>
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)

treatment: study arms	<p>Experimental: AMG 747 - Dose 1</p> <p>Experimental: AMG 747 - Dose 2</p> <p>Experimental: AMG 747 - Dose 3</p> <p>Placebo Comparator: Placebo Comparator</p>
Duration of treatment	12 weeks
estimated enrollment	111
Inclusion Criteria	<p>Diagnosis of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) schizophrenia</p> <p>Total score on the PANSS Negative Symptom Factor Scale ≥ 20</p> <p>Total score on the PANSS Positive Symptom Factor Scale ≤ 30</p> <p>Receiving stable antipsychotic therapy for at least 8 weeks prior to screening</p> <p>Receiving a stable dose of other psychotropic agents for at least 8 weeks prior to screening</p> <p>Subject has had a stable residence or living arrangement for at least 8 weeks prior to screening and the residence or living arrangement is not anticipated to change for the duration of the study</p> <p>The subject or subject's legally acceptable representative has provided informed consent.</p>
Exclusion Criteria	<p>Current schizoaffective or bipolar disorder, panic disorder, obsessive compulsive disorder, evidence of mental retardation by history or clinical examination or known premorbid IQ ≤ 70</p> <p>Clinically significant suicidal ideation or suicide attempts, assaultive behavior or marked changes in mood within the 8 weeks prior to screening, or currently endorsing suicidal ideation in clinical exam</p> <p>Substance abuse (with the exception of nicotine or caffeine abuse) within the 8 weeks prior to screening, or during screening</p> <p>Substance dependence (with the exception of nicotine or caffeine dependence) within the 6 months prior to screening, or during screening</p> <p>Planning to initiate a smoking cessation therapy or otherwise substantially modify nicotine use during the study</p> <p>Positive urine drug test for substances of abuse (with the exception of positive screens for prescribed agents such as benzodiazepines).</p> <p>Other criteria may apply</p>
Ages	18 Years to 60 Years
Publication en lien	No

	Etude 3 : molécule LY2140023
NCT Number	NCT01052103
Sponsor	Eli Lilly and Company
Start date	January 2010
Primary Completion Date	June 2012
Duration of study	30 months
Recruitment status	completed
Title	A 17-Week, Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Treatment With LY2140023 Combined With Standard of Care Compared to Placebo Combined With Standard of Care in the Treatment of Patients With Prominent Negative Symptoms of Schizophrenia
Brief Summary	The purpose of this study is to determine whether LY2140023, when added to standard-of-care antipsychotic treatment, will improve negative symptoms
Efficacy outcome measures	1) NSA-16 2) PANSS, CGI-S, MCCB, UPSA, PSP
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	Experimental: LY2140023 Placebo Comparator: Placebo
Duration of treatment	17 weeks
estimated enrollment	280
Inclusion Criteria	Clinical diagnosis of schizophrenia Patients must have been receiving monotherapy treatment for at least 3 months prior to study entry with one of 4 atypical antipsychotic medications (aripiprazole, olanzapine, risperidone, quetiapine) Disease symptoms must meet a certain range as assessed by the clinician Patients must have evidence of prominent negative symptoms of schizophrenia (i.e. blunted affect, emotional withdrawal, or motor retardation) Patients must be considered reliable, have a level of understanding sufficient to perform all tests and examinations required by the protocol, and be willing to perform all study procedures Patients must be able to understand the nature of the study and have given their informed consent

Exclusion Criteria	<p>Patients who are actively suicidal</p> <p>Patients who are pregnant or nursing</p> <p>Patients who have had electroconvulsive therapy (ECT) within 3 months of screening or who will have ECT at any time during the study</p> <p>Patients with uncorrected narrow-angle glaucoma, history of or current seizure disorder, uncontrolled diabetes, certain diseases of the liver, renal insufficiency, uncontrolled thyroid condition or other serious or unstable illnesses</p> <p>Patients with Parkinson's disease, psychosis related to dementia or related disorders</p> <p>Patients with known Human Immunodeficiency Virus positive (HIV+) status</p>
Ages	18 Years to 65 Years
Publication en lien	No

	Etude 4 : molécule SPD 489
NCT Number	NCT00922272
Sponsor	Shire
Start date	September 2009
Primary Completion Date	January 2011
Duration of study	16 months
Recrutement status	Completed
Title	A Phase 2, Multicenter Study With Open-label & Randomized Double-blind Placebo-controlled Withdrawal Phases to Evaluate the Efficacy, Safety, & Tolerability of SPD489 in Adults With Schizophrenia & Predominant Negative Symptoms Who Are Clinically Stable & Taking Stable Doses of Atypical Antipsychotic Medication
Brief Summary	To explore the efficacy of SPD489, as adjunctive therapy to a stable dose of atypical antipsychotic medication, on negative symptoms in adult subjects with clinically stable schizophrenia and predominant negative symptoms, as measured by the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).
Efficacy outcome measures	<p>1) SANS</p> <p>2) PANSS CGI-S CGI-C, BACS UPSA BRIEF PSQI</p>
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	<p>Experimental: SPD489 (Lisdexamfetamine dimesylate)</p> <p>Placebo Comparator: Placebo</p>

Duration of treatment	10 weeks
estimated enrollment	92
Inclusion Criteria	Clinically stable Schizophrenia and predominant negative symptoms Taking a stable dose of antipsychotic medication
Exclusion Criteria	Clinically notable positive symptoms defined by PANSS
Ages	18 Years to 55 Years
Publication en lien	No

	Etude 5 : molécule PF 03463275
NCT Number	NCT00977522
Sponsor	Pfizer
Start date	November 2009
Primary Completion Date	September 2010
Duration of study	11 months
Recruitment status	terminated
Title	A Randomized Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Of PF-03463275 As Add-On Therapy In Outpatients With Persistent Negative Symptoms Of Schizophrenia Treated With A Stable Dose Of A Second Generation Antipsychotic
Brief Summary	This study is examining the efficacy of PF-03463275 compared to placebo in treating negative symptoms of schizophrenia when added to ongoing antipsychotic treatment in stable outpatients with schizophrenia.
Efficacy outcome measures	1) PANSS 2) MCCB, CGI-I, SANS
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	Experimental: PF-03463275 Placebo Comparator: Placebo
Duration of treatment	12 weeks
estimated enrollment	207

Inclusion Criteria	<p>Subjects must have a current diagnosis of schizophrenia of paranoid (295.30), disorganized (295.10), or undifferentiated (295.90) subtype in the residual phase. Subjects must be in ongoing maintenance antipsychotic monotherapy with risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, paliperidone, or aripiprazole. Subjects must be on a stable medication treatment regimen for at least 2 months. Evidence of stable symptomatology at least 3 months</p>
Exclusion Criteria	<p>Subjects must have a current diagnosis of schizophrenia of paranoid (295.30), disorganized (295.10), or undifferentiated (295.90) subtype in the residual phase. Subjects must be in ongoing maintenance antipsychotic monotherapy with risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, paliperidone, or aripiprazole. Subjects must be on a stable medication treatment regimen for at least 2 months. Evidence of stable symptomatology at least 3 months</p>
Ages	18 Years to 55 Years
Publication en lien	No

Annexe 4 : 10 études sur l'ensemble des symptômes

	Etude 1 : molécule LY500307
NCT Number	NCT01874756
Sponsor	Indiana University (Eli Lilly and Company)
Start date	June 2013
Primary Completion Date	April 2016
Duration of study	33 months
Recrutement status	recruiting
Title	The Efficacy and Safety of a Selective Estrogen Receptor Beta Agonist (LY500307) for Negative Symptoms and Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia
Brief Summary	<p>Specific Aim 1: To determine if one dose of LY500307 is superior to placebo for one or more of the primary efficacy endpoints: negative symptoms (Negative Symptom Assessment Scale - 16-item total score), working memory (the composite score for the Letter Number Sequencing and Spatial Span tests) and verbal memory (Hopkins Verbal Learning Test).</p> <p>Specific aim 2: To determine if either LY500307 dose reduces total testosterone plasma concentrations, which is indicative of loss of selectivity for ERβ and engagement of ERα, using the following criteria: Decrease in total testosterone plasma concentrations of 50% from baseline in 50% of subjects treated with LY500307 in Stage 1 of the trial</p>
Efficacy outcome measures	<p>1) SANS</p> <p>2) PANSS, PSP</p>
Intervention Model	parallel assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
treatment: study arms	<p>Experimental: LY500307 25mg</p> <p>Placebo Comparator: placebo</p> <p>Experimental: LY500307 75mg</p>
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	90

Inclusion Criteria	<p>Male</p> <p>DSM IV-TR diagnosis of schizophrenia as confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID)</p> <p>CGI-S score of less than or equal to 4 (moderately ill) at randomization</p> <p>PANSS negative symptom sub-score greater than or equal to 11.</p> <p>Clinical stability as defined by:</p> <p>No exacerbation of illness leading to an intensification of treatment in the opinion of the investigator within four weeks prior to randomization, and</p> <p>No change in antipsychotic medication for at least four weeks prior to randomization</p>
Exclusion Criteria	<p>A morning (between 6am-12pm) total testosterone (TT) concentration of <300 ng/dL. Repeat evaluation may be conducted at the discretion of the Principal Investigator.</p> <p>Subjects who have clinically significant extrapyramidal signs (EPS) as - Subjects with high anticholinergic medication burden, as defined by a score of >5 on the Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ABS) (50)</p> <p>Clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormality, including, but not limited to, a corrected QT interval (Bazett's; QTcB) >450 msec. Repeat ECGs may be conducted at the discretion of the principal investigator.</p> <p>Subjects with an active seizure disorder</p> <p>Known IQ less than 70 based on medical history</p> <p>Current DSM IV-TR diagnosis of substance dependence (excluding caffeine and nicotine)</p> <p>Subjects considered a high risk for suicidal acts - active suicidal ideation as determined by clinical interview OR any suicide attempt in 30 days prior to screening</p> <p>Subjects who have participated in a clinical trial with any pharmacological treatment intervention for which they received study-related medication in the four weeks prior to randomization OR subjects currently receiving treatment (within 1 dosing interval plus four weeks) with an investigational depot formulation of an antipsychotic medication</p> <p>Subjects who demonstrate overtly aggressive behavior or who are deemed to pose a substantial risk of danger in the Investigator's opinion</p>
Ages	18 Years to 60 Years
Publication en lien	NO

	Etude 2 : molécule AZD 2624
NCT Number	NCT00686998
Sponsor	Astrazeneca
Start date	May 2008
Primary Completion Date	March 2009
Duration of study	11 months
Recruitment status	completed.
Title	A Phase IIa, Double-blind, Double-Dummy, Placebo-controlled, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AZD2624 in Adult Schizophrenia Patients
Brief Summary	This study is designed to assess the effects of AZD 2624 in patients with schizophrenia
Efficacy outcome measures	1) PANSS 2)
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: AZD2624 40 mg Olanzapine 15 mg Matching Placebo
Duration of treatment	4 weeks
estimated enrollment	106
Inclusion Criteria	Females of non-childbearing potential Diagnosis of Schizophrenia
Exclusion Criteria	Clinically relevant disease and /or abnormalities. Alcohol or substance abuse not in remission Enrollment in another investigational study within 30 days
Ages	18 Years to 65 Years
Publication en lien	NO

	Etude 3 : molécule AZD 8529
NCT Number	NCT00921804
Sponsor	AstraZeneca
Start date	June 2009
Primary Completion Date	May 2010
Duration of study	11 months
Recruitment status	completed.
Title	A Phase IIa, Double-blind, Double-Dummy, Placebo-controlled, Active-controlled, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AZD8529 in Adult Schizophrenia Patients
Brief Summary	The purpose of this study is to determine whether treatment with daily oral dose of AZD8529 40 mg administered over 28 days is safe, well tolerated and improves main symptoms of schizophrenia in adult schizophrenia patients
Efficacy outcome measures	1) PANSS, CGI 2)
Intervention Model	parallel assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: 1) AZD8529 40 mg Drug: Placebo to match risperidone Placebo Comparator: 2) Drug: Placebo to match AZD8529 Drug: Placebo to match risperidone 3) Risperidone 4 mg (2mg on Day 1) Drug: Placebo to match AZD8
Duration of treatment	4 weeks
estimated enrollment	296
Inclusion Criteria	Patient will need to read, understand and sign an informed consent prior to any study specific procedures Patient will have certain schizophrenia symptoms deemed by the investigator as appropriate for the study entry
Exclusion Criteria	Patients will be excluded based on recent history of significant illness or current disease as assessed by the investigator during screening process (based on physical examination, laboratory studies and electrocardiogram studies) Patients will be excluded if urine drug screen test show positive results Smoking of more than 2 packs of cigarettes a day
Ages	18 Years to 65 Years
Publication en lien	NO

	Etude 4 : molécule AZD 0328
NCT Number	NCT00669903
Sponsor	AstraZeneca
Start date	April 2008
Primary Completion Date	November 2008
Duration of study	8 months
Recruitment status	Terminated
Title	A Phase IIa, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Multiple Ascending Doses of AZD0328 in Patients With Schizophrenia
Brief Summary	This study is to assess the pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple ascending doses of AZD0328 in patients with schizophrenia
Efficacy outcome measures	1) CogState 2)
Intervention Model	parallel assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: 1 AZD0328 low dose Experimental: 2 AZD0328 Optimal dose Experimental: 3 AZD0328 High dose Placebo Comparator: 4 Placebo Comparator
Duration of treatment	2 weeks
estimated enrollment	100
Inclusion Criteria	Diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV Low level of Extra-pyramidal symptoms No clinically significant findings on physical examination
Exclusion Criteria	Diagnosis of schizoaffective or schizophreniform disorders Any significant psychiatric or neurological disease other than schizophrenia
Ages	18 Years to 55 Years
Publication en lien	NO

	Etude 5 : molécule CYR 101
NCT Number	NCT00861796
Sponsor	Cyrenaic Pharmaceuticals
Start date	mars-08
Primary Completion Date	may 2010
Duration of study	26 months
Recruitment status	Completed
Title	A Multi-center, Inpatient and Ambulatory, Phase 2, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Proof of Concept Study of CYR-101 in Patients With DSM-IV Schizophrenia
Brief Summary	This Phase II study will test whether CYR-101, a CNS-active compound with novel pharmacological profile and devoid of dopamine D2 receptor binding properties, is efficacious when administered orally in the management of patients with a diagnosis of DSM-IV schizophrenia
Efficacy outcome measures	1) PANSS, CGI-S, PSQI, BACS, 2)
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: 1 Drug: CYR-101 Placebo Comparator: 2 Drug: Placebo
Duration of treatment	12 weeks
estimated enrollment	100
Inclusion Criteria	<p>Patients must have a diagnosis of Schizophrenia or schizo-affective disorders as defined in DSM-IV TR and confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).</p> <p>Patients must meet the following psychopathologic severity criteria at screening: PANSS total score, of at least 60.</p> <p>Patients must receive a rating of 4 (moderately ill) or greater on the CGI-S scale at screening.</p> <p>Patients in whom, in the opinion of the investigator, a switch to another antipsychotic medication or initiation of an antipsychotic medication is indicated.</p> <p>Patients must be considered reliable, have a level of understanding sufficient to perform all tests and examinations required by the protocol.</p> <p>Patients must be able to understand the nature of the study and have given their own informed consent.</p>

Exclusion Criteria	<p>Have received treatment with a drug that has not received regulatory approval for any indication within 30 days prior to screening.</p> <p>Patients in whom treatment with CYR-101, or placebo, as specified in this protocol, is relatively or absolutely clinically contraindicated.</p> <p>Patients who have a history of an inadequate response, in the opinion of the investigator, to 2 or more adequate antipsychotic medication trials of at least 8 weeks duration in the past 12 months prior to screening.</p> <p>Patients who require concomitant treatment with any other medication with primary central nervous system activity, other than certain allowed medications as specified in Study Protocol.</p> <p>Patients receiving treatment with depot antipsychotic medication within 1 dosing interval, minimum of 4 weeks, prior to screening.</p> <p>Actively suicidal (for example any suicide attempts within the past month or any current suicidal intent including plan) in the opinion of the investigator or a score of 4 or greater on Item 10 of the MADRS.</p> <p>DSM-IV diagnosis of substance dependence or substance abuse (except nicotine and caffeine) within the 6 months prior to screening.</p> <p>Diagnosis of substance-induced psychosis by DSM-IV criteria within 7 days of screening (or at any time during the study).</p> <p>Patients with current heteroaggressive behavior.</p> <p>Have increased risk of seizures as evidenced by a history of: one or more seizures (except childhood febrile seizure), history of electroencephalogram (EEG) with epileptiform activity, history of stroke; surgery to the cerebral cortex; or head trauma with loss of consciousness. Patients who have had electroconvulsive therapy (ECT) within 3 months of screening visit or who will have ECT at any time during the study.</p> <p>A diagnosis of Parkinson's disease, dementia-related psychosis, or related disorders. If a patient has a past misdiagnosis of Parkinson's disease, dementia-related psychosis, or related disorders, the investigator will need to contact the Clinical Research Physician prior to enrolment.</p>
Ages	18-65
Publication en lien	NO

	Etude 6 : molécule SCA 136
NCT Number	NCT00265551
Sponsor	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer
Start date	janv-06
Primary Completion Date	déc-07
Duration of study	23 months
Recrutement status	completed.
Title	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Olanzapine-Referenced, Parallel Group Safety, Efficacy, and Tolerability Study of SCA-136 in Subjects With Acute Exacerbations of Schizophrenia
Brief Summary	The purpose of this study is to determine whether a low dose and a high dose of the study drug SCA-136 are effective and safe in the treatment of schizophrenia requiring hospitalization.
Efficacy outcome measures	1) PANNS

	2)BPRS, CGI-S, CGI-I
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind
treatment: study arms	Drug: SCA-136 (200 mg) Drug: SCA-136 (400 mg) Drug: olanzapine (15 mg) Drug: placebo
Duration of treatment	6 weeks
estimated enrollment	300
Inclusion Criteria	Clinical diagnosis of schizophrenia Ability to remain hospitalized for at least first 4 weeks of study Needs hospitalization due to worsening of schizophrenia
Exclusion Criteria	Type 1 or 2 diabetes Previous use of clozapine Serious medical illness other than schizophrenia
Ages	18-65
Publication en lien	PMID: 24613032

	Etude 7 : traitement Pipampérone
NCT Number	NCT01450514
Sponsor	PharmaNeuroBoost N.V.
Start date	mars-12
Primary Completion Date	november 2012
Duration of study	9 months
Recrutement status	unknown-recruiting
Title	Proof-of-Concept Study of Pipamperone 15mg Added to Stable Risperidone or Paliperidone Treatment in Chronic Schizophrenic and Schizoaffective Patients With Residual Symptoms: a Phase I/IIa, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of 7 Weeks
Brief Summary	to assess the effect of adding a single and repeated low dose (15mg/d) of pipamperone (PIP) for 6 weeks to stable treatment with an effective dose of risperidone (RIS) or paliperidone (PAL) on functional MRI tests and clinical outcome of chronic schizophrenic patients with residual, so-called 'positive' symptoms, as well as on cognition, motivation, subjective well-being of patients, negative symptoms, general psychopathological symptoms and safety/tolerability.
Efficacy outcome measures	1) MRI (= Magnetic Resonance Imaging Functional tests performed during MRI include the N-Back Test and the Monetary Incentive Delay (MID) Task Test), PANSS,

	2) CGI-I, BARS, BACS
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	Drug: Pipamperone 15 mg PIP once daily per os on top of continued stable treatment with RIS or PAL Other Name: Risperdal, Invega and Xeplion Drug: sugar 15 mg matching placebo once daily per os on top of continued stable treatment with RIS or PA
Duration of treatment	7 weeks
estimated enrollment	60
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Patients has Schizophrenia or Schizoaffective disorder according to the DSM-IV-R criteria. Diagnosis will be confirmed by the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) •Patient is being treated during at least 12 weeks with a stable dosage of either risperidone depot of 12.5-50mg IM every 2 weeks, paliperidone depot of 25-100mg IM every 4 weeks, risperidone oral administration of 2-6 mg/d, or paliperidone oral administration of 4-12 mg/d •Patient has a CGI-S score of 3 (mildly ill) or more at baseline. •Patient has a score of 4 or more on at least 1 item of the positive PANSS subscale (residual symptoms).
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Acute exacerbation of schizophrenic or schizoaffective disorder during the past 12 weeks. •Documented debility or an IQ below 85. •Comorbid axis 1 conditions (including anxiety disorders, eating disorders, impulse control disorders) requiring drug treatment over the previous 12 weeks. •Patient has taken, in the past 6 weeks prior to randomization, any newly initiated psychoactive drug. •Patient was withdrawn from psychoactive drug treatment in the past week or within a period shorter than 5x the elimination half-life of any psychoactive drug. Withdrawal of any prior antipsychotic treatment should not have occurred within 6 weeks prior to baseline. •Concomitant treatment with any additional antipsychotic drug at a therapeutic dosage, diuretics, QT prolongation drugs, or dopamine agonists. •Formal cognitive psychotherapy initiated during study treatment or within 6 weeks prior to randomization. •Patient has any other medical or psychiatric condition, which in the opinion of the investigator, can jeopardize or would compromise the patient's ability to participate in this trial or that would interfere with trial assessments. •an alcohol or substance abuse diagnosis (within the last month) or having a positive standard screen for alcohol or drugs (including benzodiazepines and opioids). •Any concomitant psychoactive treatment (including psychotherapy)' or 'Patient received, in the 6 weeks prior to randomization any newly prescribed psychoactive drug'.
Ages	18 Years to 65 Years
Publication en lien	NO

	Etude 8 : traitement fingolimod
NCT Number	NCT01779700
Sponsor	Indiana University
Start date	janv-13
Primary Completion Date	december 2015
Duration of study	35 months
Recruitment status	Recruiting
Title	Safety and Efficacy of Fingolimod in Schizophrenia Patients Who Have Suboptimal Responses to Antipsychotic Drug Treatment
Brief Summary	This will be a single site safety and proof of concept study conducted at the Indiana University Psychotic Disorders Program. Forty subjects with schizophrenia or schizoaffective disorders will be randomized 1:1 to double-blind treatment with fingolimod or matched placebo for duration of 8 weeks
Efficacy outcome measures	1) Assessment of the effects of fingolimod versus placebo on DTI-derived FA and other MRI indices 2) BACS, PANSS, BPRS
Intervention Model	Single Group Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
treatment: study arms	•Drug: Fingolimod 0.5mg each day of 8 week cycle •Drug: placebo 1 tablet each day of 8 week cycle
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	40
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •DSM IV-TR Diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder •Previous and/or current exposure to 2 antipsychotic medications (> 4 weeks in duration and > FDA approved therapeutic range for schizophrenia) •Clinical stability: <ul style="list-style-type: none"> a.CGI-S score of < 4 at randomization AND b.no exacerbation of illness within 4 weeks prior to randomization, leading to an intensification of psychiatric care in the opinion of the investigator AND c.antipsychotic treatment stability for at least 4 weeks prior to randomization •Subjects must agree not to consume tonic water for the duration of the study and for two months following cessation of study medication •Sub-optimally treated positive OR negative symptoms as defined by BPRS <ul style="list-style-type: none"> a.BPRS positive symptom factor (conceptual disorganization, hallucinations, suspiciousness, unusual thought content) score of > 4 on any one item or a sum > 8 on the factor b.BPRS negative symptom factor (motor retardation, blunted affect, inappropriate affect) score of > 4 on any one item or a sum > 6 on the factor
Exclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> •Known IQ < 70 •current active fungal or viral infection •Current DSM IV-TR diagnosis of substance dependence (excluding caffeine and nicotine) •Positive urine toxicology screen for the following: cocaine, benzodiazepines, barbiturates, methamphetamine, opiate, methadone, phencyclidine, or amphetamine prior to randomization •Subjects considered a high risk for suicidal acts - active suicidal ideation OR any

	suicide attempt in 90 days prior to screening •Subjects who demonstrate overtly aggressive behavior or who are deemed to pose a homicidal risk in the investigator's opinion
Ages	18 Years to 65 Years
Publication en lien	NO

	Etude 9 : traitement N Acetylcysteine
NCT Number	NCT01506765
Sponsor	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Start date	août-03
Primary Completion Date	december 2004
Duration of study	16 months
Recrutement status	completed.
Title	Schizophrenia, Related Troubles and Glutathione: Clinical Trial. Effects of Oral Administration of N-Acetylcysteine (NAC) on the Brain Glutathione Level and on the Symptoms of Schizophrenia: Double-blind and Crossover Study
Brief Summary	the aim to study if the N-acetyl-cystein (at a dose of oral 2g/day) leads on the one hand a rising glutathione brain (measured in resonance magnetic spectroscopic) and also improved patients' conditions (determined by clinical assessments, psychopathological, neuropsychological, biochemical and physiological), while recording any side effects.
Efficacy outcome measures	1) PANSS 2) CGI
Intervention Model	Crossover Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
treatment: study arms	Active Comparator: NAC Placebo Comparator
Duration of treatment	8 weeks
estimated enrollment	13

Inclusion Criteria	<p>patients (male or female, aged 18 to 65 years, QI>70) meeting the DSM-IV criteria (established by a senior psychiatrist) for schizophrenia and have the capacity to consent to the study. The study population include both inpatients and outpatients who are currently taking at least one of the following: Olanzapine, Clozapine, Haloperidol, Risperidone, Flupenthixol, or Fluphenazine. The following guidelines have been established for potential medication changes that patients may undergo during the course of the trial.</p> <p>dose changes to existing medication (either increases or decreases in dose) will be accepted and participants will be allowed to continue with the trial.</p> <p>A change in primary antipsychotics from one medication to another will require participants to withdrawn from the study.</p> <p>An addiction of another antipsychotic, secondary to the existing antipsychotic treatment (primary antipsychotic) will be acceptable providing that there isn't a complete change from one antipsychotic to another.</p>
Exclusion Criteria	<p>acute psychotic state, preventing the patient cooperation</p> <p>co-morbidity with drug dependency</p> <p>organic cerebral disease, major somatic diseases</p> <p>abnormal renal, hepatic, thyroid or hematological findings</p> <p>treatment with a regulator of mood (lithium, valproate, topiramate, lamotrigine et carbamazepine)</p> <p>allergy to NAC</p> <p>treatment with antioxidant</p>
Ages	18-65
Publication en lien	PMID: 22383949

	Etude 10 : traitement Sodium nitroprusside
NCT Number	NCT02164981
Sponsor	Massachusetts General Hospital
Start date	September 2014
Primary Completion Date	
Duration of study	
Recruitment status	Not yet recruiting
Title	A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof of Concept Study of Intravenous Sodium Nitroprusside in Adults With Symptomatic Schizophrenia
Brief Summary	The primary objective of this study is to investigate whether a single infusion of intravenous sodium nitroprusside (0.5 µg/kg/min for 4 hours) is superior to placebo (5% dextrose solution) at in treating positive and negative symptoms of schizophrenia
Efficacy outcome	1) PANSS

measures	2) CGI-S
Intervention Model	Parallel Assignment
Masking	Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
treatment: study arms	Experimental: sodium nitroprusside Placebo Comparator: Group 1 Placebo 5% dextrose Placebo Comparator: Group 2 Placebo 5% dextrose
Duration of treatment	4 weeks
estimated enrollment	60
Inclusion Criteria	<p>Primary diagnosis of Schizophrenia established by SCID based on DSM-IV-TR criteria.</p> <p>Written informed consent in compliance with 21 CFR part 50 and in accordance with the International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guidelines.</p> <p>PANSS score 70 with a score of > 4 on two or more of the following PANSS items: delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, and unusual thought content.</p> <p>CGI-S.</p> <p>Confirmation of both diagnosis and severity of psychosis symptoms by an independent MGH SAFER interview.</p> <p>Must have ongoing antipsychotic treatment for at least 8 weeks, with a stable dose for at least 4 weeks. Subjects refractory to antipsychotic treatment, defined as failure to achieve clinically-recognized symptom reduction) to ≥ 2 marketed antipsychotic agents, given at a Physician Desk Reference (PDR)-defined therapeutic dose for ≥ 8 weeks over the prior 12 months, as assessed by the MGH FAST will be eligible.</p> <p>Understands and is able, willing, and (in the opinion of the investigator) likely to fully comply with the study procedures and restrictions</p>
Exclusion Criteria	<p>Subjects on clorpromazine, PDE-5 inhibitors, nitrites and any medication with CNS effects excluding, patients on antipsychotic drugs, anticholinergics, b-adrenergic antagonists, amantadine, biperiden, diphenhydramine, lorazepam, zolpidem, and temazepam .</p> <p>Pregnant or breast-feeding patients. Women of childbearing potential must have a negative pregnancy test performed at baseline visit prior to randomization. Women enrolled in this trial must use adequate birth control.</p> <p>Subjects with a current (within the last 3 months) DSM-IV-TR diagnosis of alcohol or substance use disorder or dependence (excluding nicotine) as established by the clinical assessment (SCID) at the screening visit will be excluded.</p> <p>Subjects at imminent risk of suicide or injury to self or others, or history of significant suicide attempt within the last 6 months as per C-SSRS.</p> <p>Subjects that have taken an investigational drug or taken part in a clinical trial within 30 days prior to screening.</p>
Ages	18 Years to 55 Years
Publication en lien	NO

Abréviations des échelles d'évaluations présentes dans les différents tableaux d'analyses :

BACS	Brief Assessment of Cognition Scale
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
BAS	Barnes Akathisia Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRIEF-A	Behavioral Rating Inventory of Executive Function - Adult Version
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI-C	Clinical Global Impression – Change
CGI-I	Clinical Global Impression if Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression Severity Scale
CPT-AX	Continuous Performance Test-AX Version
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
DSM-IV TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revised
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test – Revised
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MCCB	MATRICES Consensus Cognitive Battery
NSA	Negative Symptom Assessment Scale
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PGIC	Patient Global Impression of Change
PSP	Personal and Social Performance
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QLS	Quality of Life Scale
SANS	Scale for Assessment of Negative Symptoms
SAS	Simpson-Angus Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale
SCoRs	Schizophrenia Cognition Rating Scale
UPSA	UCSD Performance-Based Skills Assessment

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mercredi 24 septembre 2014

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mlle FRISCH Céline</p> <p><u>Sujet</u> : L'évolution des essais cliniques de phase II : les preuves de concept en schizophrénie.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme LARTAUD, Professeur</p> <p>Directeur de thèse : Mme TONNER, Directeur de programmes cliniques</p> <p>Juges : Mme MAHEUT-BOSSER, Maître de Conférences Mr DUPUIS, Maître de Conférences</p>	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">Nancy, le 22/09/14</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">Mme LARTAUD M. TONNER</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Nancy, le 27 09 2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">Nancy, le 26 AOUT 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pour le Président et par délégation le Vice-Président Martial BEUGNON Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement :</p>

