

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le jury interrégional

Le 5 octobre 2017

Par Hélène Dumas

Née le 25 novembre 1987 à Caen

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

***Revue bibliographique relative à la prise en charge médicamenteuse
de l'apathie dans les pathologies psychiatriques chroniques***

Président : M^{me} le Professeur Gwenola BURGOT, Pharmacien PU-PH

Directeur de thèse : M. le Docteur Nicolas MARIE, Pharmacien PH

Membres du jury : M. le Professeur Alain PINEAU, Pharmacien PU-PH

M^{me} le Professeur Pascale SCHUMANN-BARD, Pharmacien PU

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Nicolas Marie,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour ton soutien, tes encouragements, tes conseils et ta disponibilité tout le long de cette rédaction. Merci également pour ce semestre au Centre Hospitalier Guillaume Rénier, pour ta passion et ta volonté de transmettre tes connaissances.

A mon président de thèse,

Madame Gwenola Burgot,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse, recevez ma sincère reconnaissance.

Aux membres de mon jury,

Monsieur Alain Pineau,

Pour l'honneur que vous me faites de venir de Nantes pour juger ce travail et d'avoir accepté avec autant de gentillesse de participer à ce jury de thèse, recevez mes profonds remerciements.

Pascale Schumann-Bard,

Je te remercie vivement d'avoir accepté une nouvelle fois de lire mon travail. Merci pour tes accueils au GMPC, ta pédagogie, ta passion, ta disponibilité et ta bonne humeur (et ton sens de l'humour!). Mes expériences au GMPC, avec ou sans étoiles ont largement contribué à mon goût de la profession.

A ma famille,

Merci de m'avoir permis de faire ces études, pour votre soutien tout au long de ce long parcours et d'avoir essayé de comprendre, à chaque étape pourquoi ce n'était toujours pas terminé!

Mam,

Merci de m'avoir soufflé un jour cette voie, de m'avoir permis de faire ces études et de m'avoir supporté tout le long de ces années et durant ces révisions. Merci enfin pour cette relecture avisée!

A tous les copains,

C'est le grand jour! J'imagine que vous êtes septiques, que je vais bien trouver quelque chose pour prolonger!

Merci à tous pour avoir amené des grains de folie dans ces années, pour vos encouragements et votre soutien sans faille dans les moments de doutes tout le long de ce parcours et pour cette dernière ligne droite! Le défi de ne plus être étudiante à 30 ans semble être accompli ?

Kriska,

Binome un jour, binome toujours ! Pour ces longs moments de P1 à déchiffrer nos cours, à élucider chaque exo, pour m'avoir supportée malgré cette fameuse sortie d'épreuve de chimie ana ! Merci d'avoir contribué à rendre ces années de fac inoubliables ! A votre emménagement avec flo(e), à quand la crémaillère à Paris?!

Anne-So,

Merci pour cette relecture express, tes questions avisées, et non un labyrinthe en T n'a absolument rien à voir avec un labyrinthe en Y! Maintenant, c'est quand le prochain concert ?! A **Jéméry** qui parle toujours trop fort et pour qui on ne trouve jamais rien mais qu'on aime bien quand même!

Elyse, Jean et Irène

Elyse, bien que tu aies essayé de déroger à ton rôle, merci pour ses longues relectures dans une langue obscure !

Mulot,

Co-détenu de rédaction de thèse! Courage, la deuxième approche ! Vivement la fin, que l'on fasse plein de palets... bretons!

Simon,

Pour tes questions pharmacophysichochimiques !

Polin,

Sur ton île, profite bien des baleines et tout le reste !

Et à **Flo, Tanya, Antony et Elliott, Piou, Marion, Edwige et Ben, Pauline, Malo, David et les filles, Toto, Virginie et petit Lu, tous les vengeurs, Ophé...** que c'est toujours un plaisir de voir, vous avez contribué à rendre ces années belles !

A tous les internes, co-internes rencontrés au cours de cet internat,

Merci à tous pour votre bonne humeur au fil de ces semestres !

Valérie et Maxime A toutes les dernières places que tu as longtemps vu passer, aux semestres au sud, au bar à glaces de l'après midi ! Un grand merci pour votre présence et votre soutien dans mes déboires de toutes ces années ! **Adeline** (merci pour ta bonne humeur malgré ce semestre difficile. A tes données !), **Amandine** (ça y est, nous aussi on a réussi ?), **Elise, Claire B, Fanny** (1ère co-interne de Rennes !), **Claire D, Cécile L, Maud, Justine, Gabrielle** (un thé ?!), **François L** (courage, dans une heure c'est fini pour toi aussi !), **Cécile W, Anne-Claire, Mathieu, François V, Pauline R, Pauline L** (binôme de garde!) **Laura, Romain, Julien, Muriel, Guewen, Clément, Irina...**

A tous les pharmaciens, préparateurs et toutes les équipes de l'hôpital St Jacques de Nantes, de l'hôpital sud, de Pontchaillou, du Centre Hospitalier Guillaume Regnier et du Centre Régional de Pharmacovigilance à Rennes

Merci à tous pour votre accueil, pour vos conseils et pour m'avoir appris ce métier !

A l'équipe du GMPc,

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur au cours de cette année de M2R !

Aux équipes des essais cliniques et de l'isolateur,

Merci de m'avoir supporté dans cette dernière ligne et pour le temps dont j'ai pu bénéficier pour terminer cette thèse.

Merci à tous pour votre bonne humeur et pour votre soutien au cours de ce dernier semestre et « aujourd'hui, c'est la journée de la confiance en soi ! »

Abréviations

A77 :	A77836
AchEI :	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
AES :	Apathy Evaluation Scale
AES-C :	AES-C Apathy Evaluation Scale version clinicien
AES-I :	Apathy Evaluation Scale version aidant
AES-S :	Apathy Evaluation Scale version patient
AI :	Apathy Inventory
ANCOVA :	Analyse de covariance
ANOVA :	Analyse de variance
AP1G :	Antipsychotiques de 1 ^{ère} Génération
AP2G :	Antipsychotiques de 2 ^{ème} Génération
AS :	Apathy Scale
ATC :	Antidépresseurs tricycliques
ATS :	Abrams and Taylor Scale
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor
BPRS :	Brief Psychiatric Rating Scale
Bup :	Bupropion
CAR :	cariprazine
CGI :	Clinical Global Impression
CPT :	8-cyclopentylthéophylline
DMSO :	DiMéthylSulfoxyde
DPXPC :	8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine
EAD :	Echelle d'Appréciation de la Démotivation
ECO :	Ecopipam
ETI :	Eticlopride
F :	Fréquence

FR :	Fixed Ratio
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
GAS :	GDS Apathy subscale
GDS :	Geriatric Depression Scale
HAM-D :	Echelle de depression d'Hamilton
HAS :	HAMD Apathy subscale
HDRS :	Hamilton Depression Rating Scale
HP :	Halopéridol
HR :	High Reward
ICOMT :	Inhibiteur de Ccatéchol-O-MméthylTtransférase
i.p. :	intra-péritonéale
IMAO :	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
IMPS :	Inpatients Multidimensional Psychiatric Scale
ISRSNa :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRN a :	Inhibiteur sélectif de la Recapture de la Noradrénaline
ISRN aDa :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline et de la Dopamine
ISRS :	Inhiniteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
KO :	Knock-Out
LARS :	Lille Apathy Rating Scale
LR :	Low Reward
MA :	Maladie d'Alzheimer
MADRS :	Montgomery Asberg Rating Scale
MATRICES :	Measurement and treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MCI :	Mild Cognitive Impairment
MM :	Modèle Mixte
MMSE :	Mini Mental Scale Evaluation
MSX :	MSX-3

MSX-3 :	((E)- acide phosphorique mono [3-[8-[2-(3-méthoxyphényl) vinyl]-7-méthyl2, 6-dioxo-1-prop-2-ynyl-1, 2, 6, 7-tétrahydropurine-3-yl] propyl]
n/r :	non rapporté
NA:	Non applicable
NICE:	National Institute for Health and care excellence
NMDA:	N-méthyl-D-aspartate
NOSIE :	Nurse Observation Scale for Inpatient Evaluation
NPI :	Neuropsychiatric Inventory
NPI-ES :	Neuropsychiatric Inventory version personnel soignant en établissement
NPI-R :	Neuropsychiatric Inventory version réduite
NSA :	Negative Symptoms of Schizophrenia
NSS :	Negative Symptoms of Schizophrenia
OR :	Odds Ratio
<i>p.o.</i> :	<i>per os</i>
PANSS :	The Positive And Negative Symptoms Scale
PCD :	Phencyclidine
PLSD :	Protected Least Significant Difference
PROG :	Progressive Ratio
PRP :	Psychiatric Reaction Profil
RAST :	Rotchschild Scale for Antidepressant Tachyphylaxis
Rc 5-HT_{1A} :	Récepteur sérotoninergique de type 1A
Rc 5-HT_{2A} :	Récepteur sérotoninergique de type 2A
Rc A₁ :	Récepteurs à l'adénosine de type 1
Rc A₂ :	Récepteurs à l'adénosine 2
Rc A₂ :	Récepteurs à l'adénosine de type 2
Rc D₁ :	Récepteurs dopaminergiques de type 1
Rc D₂ :	Récepteurs dopaminergiques de type 2
S :	Sévérité

SANS :	Scale of Assessment of Negative Symptoms
SAPS :	Scale of Assessment of Positive Symptoms
SCH :	SCH39166
Seg :	Sélégiline
SKF38 :	SKF38393
SKF81 :	SKF81297
SMD :	Standardized Mean Différence
TBZ :	Tétrabénazine
Tol :	Tolcapone
Veh :	Véhicule
VMAT-2 :	Transporteur 2 de Monoamine
WFSBP :	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHODAS :	World Health Organization Disability
WT :	Wild-Type

Table des matières

I. Introduction	20
1. Définition de l'apathie	20
2. Physiopathologie	21
3. Diagnostic	21
3.1. Critères diagnostiques	21
3.2. Echelles psychométriques	22
3.2.1. Echelles spécifiques de l'apathie	23
3.2.1.1. Echelle d'apathie de Marin et al. : Apathy Evaluation Scale ou AES ⁵	23
3.2.1.2. The Apathy Scale (AS), Starkstein et al. ^{7 8}	24
3.2.1.3. Neuropsychiatric Inventory (NPI), Cummings et al. ⁹	24
3.2.1.4. Apathy Inventory (AI), Robert et al. ¹⁰	24
3.2.1.5. Lille Apathy Rating Scale (LARS), Sockeel et al. ¹¹	25
3.2.1.6. Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD), Thomas et al. ¹⁴	25
3.2.2. Echelles relatives à la dépression	25
3.2.2.1. Hamilton Rating Scale (HDRS) ou échelle de dépression d'Hamilton (HAM-D) ¹⁵	26
3.2.2.2. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ¹⁶	26
3.2.2.3. Rothschild Scale for Antidepressant Tachyphylaxis (RAST) ¹⁷	26
3.2.2.4. Geriatric Depression Scale (GDS) ¹⁸	26
3.2.3. Echelles relatives aux symptômes négatifs de la schizophrénie	27
3.2.3.1. Echelle d'évaluation des symptômes négatifs : Scale Assessment of Negative Symptoms (SANS), Andreasen ¹⁹	27
3.2.3.2. L'échelle des symptômes positifs ou négatifs : The Positive And Negative Symptoms of Schizophrenia (PANSS), Kay et al. ²⁰	27
3.2.3.3. Negative Symptoms of Schizophrenia (NSA), Alphas et al. ²¹	27
3.2.3.4. Clinical Global Impression (CGI), Guy et al. ²³	28
3.2.3.5. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Overall et al. ²⁴	28
3.2.3.6. Abrams and Taylor Scale (ATS) ²⁵	28
3.2.4. Autres échelles	28
3.2.4.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)	28
3.2.4.2. World Health Organization Disability (WHODAS)	28
II. Revue bibliographique	29
1. Introduction	29
2. Matériels et méthodes	29
3. Résultats	29
3.1. Etudes précliniques	29
3.1.1. Animaux	30
3.1.2. Protocoles évaluant la prise de décision liée à un effort	30
3.1.2.1. Test du labyrinthe en T	30
3.1.2.2. Tests "concurrent Fixed Ratio (FR) 5/Chow feeding choice" ou "concurrent Progressive Ratio (PROG)/chow feeding choice"	31
3.1.3. Hypothèse de l'implication de la dopamine dans le traitement du comportement apathique chez l'animal	32
3.1.3.1. Effets non spécifiques de la dopamine influençant les déficits motivationnels	32
Intérêt du bupropion, de la sélégiline et du tolcapone	32
Le bupropion, la sélégiline et le tolcapone, en présence d'un déficit motivationnel	32

Le bupropion en l'absence de déficit motivationnel :	38
Intérêt des Psychostimulants : La D-amphétamine	41
La D-amphétamine en condition de déficit de motivation	41
3.1.3.2. Effets spécifiques de la dopamine sur l'amélioration des troubles motivationnels	44
Intérêt des agonistes dopaminergiques des Rc D ₁ : SKF38393, SK81297 et AAA77836	44
Le SKF38393, le SK81297 et l'AAA77836 en condition de déficit de motivation	44
3.1.3.3. Implication des Rc à l'adénosine : antagonistes des Rc à l'adénosine A ₂ (Rc A ₂) (MSX-3, théophylline, CPT) et à l'adénosine A ₁ (Rc A ₁) (DPCPX)	50
Intérêt du MSX-3 en condition de déficit de motivation	50
Intérêt du MSX-3, de la théophylline et du CPT en condition de déficit de motivation induit	56
Intérêt du MSX-3 en l'absence de déficit de motivation induit	60
Intérêt du MSX-3, de la théophylline et du CPT en l'absence de déficit de motivation induit	61
Effet de l'halopéridol sur des souris wild type et knock-out pour les Rc A ₂	63
Intérêt du DPCPX en présence et en l'absence de déficit de motivation	65
3.1.4. Approche spécifique aux symptômes négatifs de la schizophrénie (NSS : « Negative Symptoms of Schizophrenia »)	67
3.1.4.1. Test de construction du nid	67
3.1.4.2. Test d'interaction sociale	67
Influence de l'association d'agoniste de Rc nicotiques $\alpha 7$ ($\alpha 7$)(EVP-6124 et TC-5619) à la rispéridone	67
Influence de l'association d'antidépresseurs (mirtazapine, escitalopram) à la rispéridone	72
Influence d'un traitement par cariprazine (agoniste partiel des Rc D ₂ /D ₃)	77
3.2. Bibliographie	80
3.2.1. Données relatives aux molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie dans un contexte de dépression	80
3.2.1.1. Influence des antidépresseurs	80
Cas rapportés	80
Influence du bupropion sur l'apathie dans un contexte dépressif	80
Essais non randomisés	81
Influence de l'amoxapine versus l'amitriptyline sur l'apathie dans un contexte dépressif	81
Influence de l'escitalopram sur l'apathie dans un contexte dépressif	81
Essais randomisés	83
Influence de l'escitalopram ou de la duloxétine sur l'apathie dans un contexte dépressif	83
3.2.1.2. Cas particulier de l'influence des ISRS sur l'apathie	85
Cas rapporté	85
Essai randomisé	85
Revue de la littérature	86
3.2.1.3. Influence des antipsychotiques	87
Cas rapporté	87
Influence de l'aripiprazole sur l'apathie dans un contexte dépressif	87
3.2.1.4. Influence des psychostimulants	87
Cas rapportés	87
Influence du méthylphénidate sur l'apathie dans un contexte dépressif	87
Influence du modafinil sur l'apathie dans un contexte dépressif	88
3.2.1.5. Influence des antagonistes des Rc NMDA	89
Essais randomisés	89
Influence de la mémantine sur l'apathie dans un contexte dépressif	89
3.2.1.6. Associations médicamenteuses	90
Essai randomisé	90
Antidépresseurs (citalopram) et psychostimulants (méthylphénidate)	90
3.2.2. Données relatives aux molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie et plus largement des NSS	92

3.2.2.1.	Influence des antipsychotiques atypiques	92
	Essais randomisés	92
	Revue de la littérature	92
	Olanzapine versus placebo	93
	Olanzapine versus placebo et halopéridol	93
	Olanzapine versus rispéridone	93
	Clozapine, essai non randomisé	93
3.2.2.2.	Influence des molécules sérotoninergiques	94
	Essai randomisé	94
	Agonistes des Rc à la sérotonine de type 1, Rc 5-HT _{1A} : la cariprazine	94
	Revue de la littérature	95
	Agonistes des Rc sérotoninergiques 5-HT _{2C} : la vabicasérine	95
	Antagonistes des Rc sérotoninergiques 5-HT ₃ : l'ondansétron, le tropisetron et le granisetron	97
3.2.2.3.	Influence des psychostimulants	98
	Revue de la littérature	98
	D-amphétamine	98
	Méthylphénidate	99
	Modafinil	99
	Un isomère du modafinil, l'armodafinil	100
3.2.2.4.	Influence des antidépresseurs	101
	Revue de la littérature	101
	Antidépresseurs tricycliques	101
	Inhibiteurs sélectifs de Recapture de la sérotonine (ISRS)	101
	Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Noradrénaline (ISRN _a)	103
	Inhibiteurs de Recapture de la Noradrénaline et de la Dopamine (IRN _a Da) :	103
	Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSN _a)	103
	Antagonistes des Rc 5-HT ₂ : la trazodone, la mirtazapine et la miansérine	104
3.2.2.5.	Influence des thymorégulateurs	106
	Revue de la littérature	106
3.2.2.6.	Influence des agonistes des Rc dopaminergiques (antiparkinsoniens)	107
	Revue de la littérature	107
	Agonistes des Rc D ₂ : le talipexole, le pramipexole et la roxindole	107
	Agoniste partiel des Rc dopaminergiques : la terguride (dérivé de l'ergot de seigle)	108
3.2.2.7.	Influence des IMAO de type B (antiparkinsoniens)	108
	Essai randomisé	108
	La sélégiline	108
	La rasagiline	111
3.2.2.8.	Influence des antagonistes des Rc NMDA : la mémantine	111
	Cas rapporté	111
	Essai non randomisé	112
	Essai randomisé	112
3.2.2.9.	Implication des traitements glutamatergiques : les modulateurs du site glycine, les agonistes du Rc glutamate métabotropique et les molécules glutamatergiques aux propriétés anti-inflammatoires ou antibiotiques	113
	Essais randomisés	113
	Molécules glutamatergiques aux propriétés antibiotiques : la minocycline	113
	Modulateurs de site glycine : la D-sérine et la bitopertine	114
	Agoniste des Rc glutamatergiques métabotropiques : le LY2140023 (promaglutemadé méthionil)	116
	Molécules glutamatergiques aux propriétés anti-inflammatoires : la pregnenolone et la pioglitazon	117

Revue de la littérature	119
Modulateurs de site glycine : la D-sérine et la bitopertine	119
Molécules glutamatergiques aux propriétés antibiotiques : la minocycline	119
3.2.2.10. Molécules GABAergiques : Agonistes partiels des Rc nicotiques $\alpha 7$ ($\alpha 7$) (encenicline, TC-5619, RG3487 et ABT-126)	121
Essai randomisé	121
EVP-6124 (encenicline)	121
TC-5619	122
RG3487	122
ABT-126	123
3.3. Essais cliniques relatifs à la prise en charge pharmacologique de l'apathie	123
3.3.1. Essais cliniques : apathie dans un contexte de dépression	123
3.3.2. Essais cliniques : apathie dans un contexte de schizophrénie	125
4. Discussion	127
4.1. Molécules d'intérêt sur un modèle de déficit de motivation pharmacologiquement induit chez l'animal	127
4.2. Molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie liée à la dépression	128
4.3. Molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie, élargie aux symptômes négatifs de la schizophrénie	129
III. Conclusion	130

Table des figures

Figure 1 : Exemple de schéma du labyrinthe en T, inspiré du protocole de Salamone ^{33,34} et Walton ¹⁸ utilisé par Bardgett et al. ²⁹	30
Figure 2 : Influence du bupropion (Bup) (5 – 10 – 15mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'actionnements du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) en test « concurrent FR5/chow feeding choice »	33
Figure 3 : Influence du bupropion (Bup) (5 – 10 – 15mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'actionnements du levier (A), sur le plus haut ratio d'actionnements atteint (B), sur le temps passé à actionner le levier (C) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (D) en test « concurrent PROG/chow feeding choice »	35
Figure 4 : Influence de la sélégiline (seg) (2,5 – 5 – 10mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'actuations du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) en test « concurrent PROG/chow feeding choice »	37
Figure 5 : Influence du tolcapone (tol) (10 – 20 – 30mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total de pressions du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) « concurrent PROG/chow feeding choice »	38
Figure 6 : Effet du bupropion (10 – 20 – 40mg/kg) sur le comportement des rats: nombre total d'actionnements du levier (A), plus haut ratio atteint (B), temps d'activation du levier (C) et consommation de nourriture de laboratoire (D) en fonction des hauts et des faibles répondeurs.	40
Figure 7 : Effet de l'antagoniste des Rc D ₁ (SCH-23390) 0,0125mg/kg et de la D-amphétamine 0,75mg/kg sur le choix comportemental des rats (A) et le temps nécessaire à la réalisation de l'essai (B) en test de labyrinthe en T	42
Figure 8 : Effet de l'antagoniste des Rc D ₂ (halopéridol) 0,1mg/kg et de la D-amphétamine 0,75mg/kg sur le choix comportemental des rats (A) et le temps nécessaire à la réalisation de l'essai (B) en test de labyrinthe en T	43
Figure 9 : Influence du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D ₁) (0,25 – 0,5 – 1mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice »	46
Figure 10 : Influence du SKF81297 (agoniste partiel des Rc D ₁) (0,025 – 0,05 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice »	47
Figure 11 : Influence du A77836 (agoniste partiel des Rc D ₁) (0,25 – 0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice »	47
Figure 12 : Influence du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D ₁) (0,25 – 0,5 – 0,75mg/kg) sur les performances des rats en labyrinthe en T (choix du bras HR doté d'une barrière) prétraités par ecopipam 0,3mg/kg	48

Figure 13 : Influence du SKF81297 (agoniste des Rc D ₁) (0,025 – 0,05 – 0,1mg/kg) sur les performances des rats en labyrinthe en T (choix du bras HR doté d'une barrière) prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg	49
Figure 14 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) chez des rats prétraités par de l'halopéridol 0,1mg/kg en test « concurrent FR 5/chow feeding choice »	51
Figure 15 : Influence du MSX-3 (0,75 – 1,5 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR (A) et le temps de latence (B) des rats prétraités par halopéridol 0,15mg/kg en test de labyrinthe en T	53
Figure 16 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1- 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) de rats prétraités par SCH39166 0,2mg/kg	55
Figure 17 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) de rats prétraités par éticlopride 0,08mg/kg	56
Figure 18 : Influence de la théophylline (5 – 10 – 15mg/kg), du CPT (3- 6 – 9mg/kg) ou du MSX-3 (1 – 2 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR en test de labyrinthe en T chez des souris prétraitées par halopéridol 0,1mg/kg	58
Figure 19 : Influence de l'halopéridol (0,05 – 0,1mg/kg) sur le choix du bras HR par des souris WT ou des souris A _{2A} R KO en test de labyrinthe en T	64
Figure 20 : Influence du DPCPX (0,75 – 1,5 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR (A) et le temps de latence (B) des rats prétraités par halopéridol 0,15mg/kg en test de labyrinthe en T	66
Figure 21 : A. Influence de l'EVP-6124 (0,3 – 1mg/kg) sur le score total d'évaluation de la construction du nid (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid B. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid C. Influence de l'EVP-6124 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid D. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid	69
Figure 22 : A. Influence de la rispéridone (0,1mg/kg) sur le score total d'évaluation de la construction du nid (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid B. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2 ^e et la 8 ^e heure) en test de construction de nid	70
Figure 23 : Influence de l'EVP-6124 (1mg/kg) et du TC-5619 (1mg/kg) sur le test d'interaction sociale	71
Figure 24 : Influence de la rispéridone 0,1mg/kg en test d'interaction sociale	72
Figure 25 : Influence de la mirtazapine (2.5 – 5mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) (seuls ou associés) sur les interactions sociales (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) de rats ayant reçu du MK-801 afin d'induire un déficit d'interaction sociale	74
Figure 26 : Influence de la mirtazapine (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) administrés seuls et sans administration de MK-801, sur les interactions sociales des rats (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales)	75
Figure 27 : Influence de l'escitalopram (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.01mg/kg) (seuls ou associés) sur les interactions sociales (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) de rats ayant reçu du MK-801 afin d'induire un déficit d'interaction sociale	76

Figure 28 : Influence de l'escitalopram (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) administrés seuls et sans administration de MK-801, sur les interactions sociales des rats (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales)	76
Figure 29 : Influence d'un traitement par cariprazine 0.05 – 0.1 – 0.25 et 0.1mg/kg sur les temps de comportements d'évitement (A), de poursuite (B), de reniflements (C) et d'exploration de l'objet (D) sur les rats ayant reçu du PCD 0.2mg/kg pendant 7j (CAR= cariprazine)	79
Figure 30 : Evolution des scores AES-C après 8 semaines de traitement par escitalopram ou duloxétine	84
Figure 31 : Modification des scores de l'AES au cours des semaines de traitements par mémantine ou placebo	90
Figure 32 : Influence d'un traitement par cariprazine ou rispéridone sur les scores PANSS relatifs aux NSS	95
Figure 33 : Influence d'un traitement par vibacaserine 200mg/j, vibacaserine 400mg/j ou olanzapine 15mg/j sur la différence moyenne du score PANSS total par rapport au score initial	96
Figure 34 : Influence d'un traitement par vibacaserine 200mg/j, vibacaserine 400mg/j ou olanzapine 15mg/j sur la différence moyenne du score PANSS relatif aux NSS par rapport au score initial	96
Figure 35 : Influence d'un traitement par modafinil 200mg/j + rispéridone ou placebo+ rispéridone sur les scores PANSS totaux (A) ou relatifs aux NSS (B)	99
Figure 36 : Influence de la sélégiline 10mg/j + rispéridone 6mg/j versus placebo + rispéridone 6mg/j sur les scores PANSS des NSS	110
Figure 37 : Variations des scores PANSS relatifs aux NSS suite à un traitement par bioterpine 10 – 30 – 60mg/j (n 60 ; 57 ; 53) versus placebo (n= 61)	115
Figure 38 : Influence d'un traitement par pregnenolone 50mg/j versus placebo sur les scores PANSS relatifs aux NSS	117
Figure 39 : Evolution des scores PANSS relatives aux NSS suite à un traitement par pioglitazone (30mg/j)/rispéridone ou placebo/rispéridone	119
Figure 40 : Influence d'un traitement par encenicline 0.9mg/j, encenicline 0.27mg/j ou placebo sur la différence des scores PANSS relatifs aux NSS	121

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostic de Robert et al. ⁵	22
Tableau 2 : AES - 18 items, selon Marin et al. ²	23
Tableau 3 : NPI selon Cumings et al. ¹⁰	24
Tableau 4 : Items de l'échelle PANSS, relatifs aux symptômes négatifs	27
Tableau 5 : Liste des 16 items de la NSA (NSA-16) selon Alphas et al. ²³	27
Tableau 6 : Groupes de traitement selon le protocole de Nunes et al. 2013 ³⁵	32
Tableau 7 : Groupes de traitement selon le protocole de Randall et al. 2014 ³⁷	34
Tableau 8 : Groupes de traitement de l'étude de Randall et al. 2015 ³⁸	39
Tableau 9 : Groupes de traitement de l'étude de Bardgett et al. 2009 ²⁹	41
Tableau 10 : Groupes de traitement selon le protocole de Yohn et al. 2015 ³⁹	45
Tableau 11 : Temps de latence	48
Tableau 12 : Temps de latence	49
Tableau 13 : Groupes de traitements dans le protocole de Farrar et al. 2007 ³⁰	50
Tableau 14 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott et al. 2010 ³¹	52
Tableau 15 : Groupes de traitement selon le protocole de Worden et al. 2009 ⁴⁰	54
Tableau 16 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo et al. 2012 ³²	57
Tableau 17 : Influence de la théophylline, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T	58
Tableau 18 : Influence du CPT, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T	59
Tableau 19 : Influence du MSX-3, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)	59
Tableau 20 : Groupes de traitements dans le protocole de Farrar et al. 2007 ³⁰	60
Tableau 21 : Influence du MSX-3 seul sur le nombre d'actionnements du levier et sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée	60
Tableau 22 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott et al. 2010 ³¹	61

Tableau 23 : Influence du MSX-3 seul sur le choix du bras HR (franchissement de la barrière) et le temps de latence (sec) des rats en test du labyrinthe en T	61
Tableau 24 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo et al. 2012 ³²	62
Tableau 25 : Influence de la théophylline 15mg/kg (T 15), du CPT 9mg/kg (C 9) ou du MSX-3 3mg/kg (M 3) sur le choix du bras HR en test de labyrinthe en T	62
Tableau 26 : Influence de la théophylline 15mg/kg (T 15), du CPT 9mg/kg (C 9) ou du MSX-3 3mg/kg (M 3) sur le temps de latence des souris en test de labyrinthe en T	63
Tableau 27 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo et al. 2012 ³²	63
Tableau 28 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott et al. 2010 ³¹	65
Tableau 29 : Influence du DPCPX seul sur le choix du bras HD (franchissement de la barrière) et le temps de latence (sec) des rats en test du labyrinthe en T	66
Tableau 30 : Groupes de traitement selon le protocole de Pedersen et al. 2014 ⁴¹	68
Tableau 31 : Groupes de traitements selon le protocole de Kamińska et al. 2015 ⁴²	73
Tableau 32 : Groupes de traitement selon le protocole de Neill et al. ⁴³	77
Tableau 33 : Influence d'un traitement par clozapine 400mg/j sur les NSS	94
Tableau 34 : Récapitulatif des études analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹	101
Tableau 35 : Récapitulatif des études concernant les ISRS, analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹ , Singh et al. ⁹⁰	102
Tableau 36 : Récapitulatif des études relatives au ISRNa, analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹	103
Tableau 37 : Récapitulatif des études concernant les IRNaDa, analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹	103
Tableau 38 : Récapitulatif des études relatives aux antidépresseurs ISRSNa, analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹ et Nikbakhat et al. ¹¹⁶	103
Tableau 39 : Récapitulatif des études concernant les antidépresseurs antagonistes des Rc 5-HT ₂ , analysées par Terevnikkov et al. ⁸⁹	104
Tableau 40 : Caractéristiques des 8 études répertoriées par Hecht et al. ⁹²)	105
Tableau 41 : Références bibliographiques rapportées par Zheng et al. ¹	106
Tableau 42 : Scores des NSS mesurés par l'échelle SANS en fonction des groupes de traitements (sélégiline versus placebo)	109
Tableau 43 : Récapitulatif des études répertoriées par Solmi et al. ¹⁵⁷	120
Tableau 44 : Récapitulatif des essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans un contexte de schizophrénie	123

Tableau 45 : Récapitulatif des essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans un contexte de schizophrénie _____ 125

Table des annexes

Annexe 1 : Echelle de LARS Sockeel et al. ¹²	153
Annexe 2 : Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD) Thomas et al. ¹⁵	154
Annexe 3 : Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD), version courte ¹⁵	154
Annexe 4 : Echelle de la dépression d'Hamilton (HAM-D) ¹⁶	157
Annexe 5 : Echelle MADRS Montgomery et al. ¹⁷	158
Annexe 6 : Echelle PANSS Kay et al. ²¹	159
Annexe 7 : Echelle ATS, Abrams et al. ²⁶	160
Annexe 8 : Récapitulatif des études précliniques	164
Annexe 9 : Récapitulatif des doses efficaces des études précliniques	165

I. Introduction

L'apathie est un trouble psycho-comportemental caractérisé par une perte d'intérêt et de motivation. Ce symptôme ou syndrome, selon les définitions, est décrit dans de nombreuses pathologies. En effet, il peut être présent dans la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer mais également dans des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression. L'apathie suscite depuis l'intérêt des cliniciens au vu de son impact délétère sur la qualité de vie des patients et de son entourage. Cependant, les absences de consensus diagnostic et thérapeutique sont un frein à une prise en charge efficace des patients présentant une apathie. De même, la compréhension neurobiologique est essentielle pour le futur développement de thérapeutiques.

Ainsi, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les thérapeutiques pharmacologiques explorées ou en cours d'exploration dans l'apathie. Dans une première partie, nous présenterons les données relatives aux recherches réalisées sur les modèles animaux. La deuxième partie abordera les données cliniques disponibles chez l'Homme. La dernière partie s'attachera à synthétiser et discuter des résultats.

1. Définition de l'apathie

Etymologiquement, l'apathie, du grec pathos, signifie l'absence de passion. Les définitions médicales de l'apathie reposent sur les travaux de Marin de 1991 ¹, décrivant l'apathie comme « *un déficit persistant de la motivation, rapporté par le sujet lui-même ou son entourage et contrastant avec le niveau de fonctionnement antérieur du sujet ou les standards d'âges ou de culture. Elle se traduit par des manifestations comportementales (diminution des comportements dirigés vers un but), cognitives (perte d'intérêt) et émotionnelles (émoussement affectif), n'étant pas attribuables à une diminution du niveau de conscience, à un déficit intellectuel ou à une détresse émotionnelle* ». L'apathie est, néanmoins, souvent le symptôme clinique d'une pathologie sous-jacente. Elle peut être présente dans des affections générales (hypothyroïdie et autres affections endocriniennes, intoxications médicamenteuses, sevrage médicamenteux, carence en vitamine B12, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, cancer, hypogonadisme), des affections neurologiques (telles que la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, les tumeurs cérébrales) et des affections psychiatriques (épisodes dépressifs majeurs, troubles psychotiques aigus et chroniques, trouble de l'adaptation, état de stress post traumatique, troubles bipolaires, troubles dissociatifs) ^{2 3}.

2. Physiopathologie

Les études neurobiologiques concluent que l'apathie résulte d'un dysfonctionnement des régions frontales du cerveau. Ce dysfonctionnement est issu de lésions des structures frontales et/ou des structures connectées avec le lobe frontal. L'hypothèse psychopharmacologique la plus développée relative à la pathogénèse de l'apathie est la déplétion dopaminergique sur certaines voies de neurotransmission ou sur certaines structures cérébrales. Cette hypothèse est notamment reprise dans la physiopathologie de la schizophrénie où l'hypofonctionnement de la voie méso-corticale serait responsable de la symptomatologie négative (symptomatologie intégrant l'apathie). Cependant, les mécanismes psychopharmacologiques relatifs à la pathogénèse de l'apathie ne sont pas clairement élucidés. Ainsi, d'autres hypothèses pharmacologiques sont également évoquées telles que l'implication des systèmes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), sérotoninergique ou glutamatergique.

3. Diagnostic

3.1. Critères diagnostiques

Il n'existe pas de consensus guidant le diagnostic de l'apathie. Afin d'encadrer les critères définissant l'apathie, Starskein *et al.*³ ont ajouté une notion de durée. Ainsi, les symptômes doivent être présents depuis au moins 4 semaines pour pouvoir être définis comme appartenant à un syndrome apathique. Par ailleurs, Robert *et al.*⁴ ont mis à jour les critères définissant l'apathie afin d'en harmoniser le diagnostic, ils sont organisés selon les 3 axes de la définition de l'apathie de Marin *et al.*¹ (Tableau 1, p. 22):

- A : Perte de motivation
- B1 : Composante comportementale
- B2 : Composante cognitive
- B3 : Composante émotionnelle
- C : Retentissements de l'apathie sur la vie quotidienne
- D : Diagnostics différentiels

Items		Oui	Non	N.A
A.	Perte ou baisse de motivation comparativement à l'état antérieur ou au fonctionnement normal pour l'âge et le niveau culturel du patient. Ce changement est rapporté par le patient ou son entourage.			
B.	Présence, la plupart du temps, durant une période d'au moins 4 semaines, d'au moins 1 symptôme, dans au moins 2 des 3 domaines suivants (B1, B2, ou B3)			
	B1- Action : Perte/réduction des comportements dirigés vers un but, mise en évidence par au moins un des symptômes suivants			
	<i>INITIATION : Perte des comportements auto-initiés (entamer une conversation, réaliser des activités de la vie quotidienne, initier une activité sociale, communiquer des choix)</i>			
	<i>REPONSE : Perte des comportements en réponse aux sollicitations de l'environnement (répondre dans une conversation, participer à une activité sociale)</i>			
	B2- Cognition : Perte/réduction des activités quotidiennes dirigées vers un but, mises en évidence par au moins un des symptômes suivants			
	<i>INITIATION : Perte de spontanéité ou de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels (initier des tâches complexes, s'intéresser aux événements récents, répondre aux opportunités sociales, manifester un intérêt pour les affaires personnelles, familiales ou sociales)</i>			
	<i>REPONSE : Perte de réactivité aux commentaires ou aux questions de l'entourage concernant les événements nouveaux ou inhabituels (à propos de la résidence, du voisinage, du quartier)</i>			
	B3- Emotions : Perte/diminution des émotions mises en évidence par au moins 1 des symptômes suivants :			
	<i>INITIATION : Un manque de ressenti émotionnel (sentiment subjectif d'un manque ou d'une absence d'émotion ou observation par autrui d'affects émoussés), rapporté par le sujet ou par son entourage</i>			
	<i>REPONSE : Perte de réactivité émotionnelle aux événements positifs ou négatifs de l'environnement</i>			
C.	Les critères A et B sont à l'origine d'une souffrance et/ou interfèrent avec la vie sociale et occupationnelle			
D.	Les critères A et B ne s'expliquent pas exclusivement par un handicap physique (cécité, surdité,...) ou des troubles moteurs, par une réduction du niveau de conscience ou par les effets physiologiques directs d'une substance (abus de toxiques, médicaments...)			

Tableau 1 : Critères diagnostic de Robert *et al.* ⁴ (NA= Non applicable)

Les 4 critères A, B, C et D doivent converger vers des symptômes d'apathie pour que le diagnostic puisse être posé.

3.2. Echelles psychométriques

Différentes échelles ont été élaborées pour mesurer l'intensité de l'apathie chez les sujets. Certaines sont uniquement dédiées à l'évaluation de l'apathie au moyen de plusieurs items

évaluant cette manifestation clinique. D'autres échelles étudient l'intensité de l'apathie entre autres symptômes. L'apathie, dans ce cas, est généralement représentée par un item unique.

3.2.1. Echelles spécifiques de l'apathie

3.2.1.1. *Echelle d'apathie de Marin et al. : Apathy Evaluation Scale ou AES* ⁵

L'AES est la première échelle mise en place spécifiquement dédiée à l'apathie, et, la plus utilisée par les cliniciens. Elle comprend 18 items (notés de 1 à 4). Le score global varie de 18 à 72, 18 représentant l'atteinte la plus sévère. (Tableau 2). En raison d'une potentielle altération du jugement, suivant la pathologie associée à l'apathie, l'AES est déclinée en 3 versions : AES-C pour le clinicien, AES-I pour l'aidant et AES-S pour le patient. L'AES vise à distinguer l'apathie de la dépression ou de l'anxiété. Une version abrégée en 10 items est développée, plus particulièrement pour les sujets déments, par Lueken *et al* ⁶.

Items		Valeur de l'item	Domaine touché
1.	Il/elle s'intéresse aux choses	+	Cognition
1.	Il/elle a des activités dans la journée	+	Comportement
3.	Il est important pour lui/elle de faire des choses de sa propre initiative	+	Cognition
4.	Il/ elle est intéressé/e par de nouvelles activités	+	Cognition
5.	Il/ elle est intéressé/e d'apprendre de nouvelles choses	+	Cognition
6.	Il/elle consacre peu d'effort à chaque chose	-	Comportement
7.	Il/elle vit sa vie avec intensité	+	Emotions
8.	Réaliser une tâche jusqu'au bout est important pour lui/elle	+	Cognition
9.	Il/elle consacre du temps aux choses qui l'intéressent	+	Comportement
10.	Quelqu'un doit lui dire ce qu'il/elle doit faire chaque jour	-	Comportement
11.	Il/elle est moins concerné/e par ses difficultés qu'il/elle le devrait	-	Cognition
12.	Il/elle a des amis	+	Comportement
13.	Il est important pour lui/elle de faire des rencontres	+	Cognition
14.	Il/elle est heureux/se lorsque quelque chose de positif arrive	+	Emotions
15.	Il/elle a une bonne connaissance de ses difficultés	+	Autres
16.	Il est important pour lui/elle de faire quelque chose de sa journée	+	Cognition
17.	Il/elle prend des initiatives	+	Autres
18.	Il/elle est motivé/e	+	Autres

Tableau 2 : AES - 18 items, selon Marin *et al.* ¹

Chaque item est noté de 1 à 4. Le score global varie de 18 (absence d'apathie) à 72 (apathie sévère).

3.2.1.2. The Apathy Scale (AS), Starkstein et al. ^{7 8}

L'AS est proche de l'AES. 14 items sont évalués pour le patient ou l'aidant. Elle est plus particulièrement adaptée pour les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la Maladie d'Alzheimer (MA).

3.2.1.3. Neuropsychiatric Inventory (NPI), Cummings et al. ⁹

Le NPI est également un outil très utilisé. Contrairement aux autres échelles, il permet une évaluation neuropsychiatrique globale. En effet, le modèle originel décrit par Cummings *et al.* ⁹ comprend 12 items évaluant 10 symptômes (dont l'apathie) les plus fréquemment retrouvés dans la MA et apparentées. Il existe plusieurs versions. Une version longue (NPI) évalue pour chaque domaine, la fréquence, la gravité et le retentissement pour l'équipe soignante (Tableau 3). Une version réduite (NPI-R), pour les aidants, évalue uniquement pour chaque item, la sévérité et le retentissement. Des versions sont également développées pour le personnel soignant en établissement (NPI-ES) et pour les médecins. En pratique, le score le plus retenu est l'interaction fréquence et sévérité (F x S), un score supérieur à 2 est pathologique.

Items	NA	Absent	Fréquence (F)	Sévérité (S)	F x S	Retentissement
Idées délirantes			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Hallucinations			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Dysphorie			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Anxiété			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Agitation/agressivité			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Euphorie			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Désinhibition			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Irritabilité/labilité			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Apathie			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Activité motrice			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Sommeil			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5
Troubles de l'appétit			1 à 4	1 à 3	1 à 12	1 à 5

Tableau 3 : NPI selon Cummings *et al.* ⁹ (NA= Non applicable)

Un score Fx S supérieur à 2 est pathologique.

3.2.1.4. Apathy Inventory (AI), Robert et al. ¹⁰

L'AI a la particularité d'évaluer globalement et également séparément les 3 composantes de l'apathie mises en évidence par les travaux de Marin *et al.* ¹ : émoussement affectif, perte d'initiatives et perte d'intérêt. Des versions sont destinées à l'aidant, au patient et au soignant. Comme le NPI, elle est organisée en items.

- Version accompagnant : l'échelle est composée de différentes questions. Si la réponse à l'une d'elles est négative, elle est codée par un score de fréquence (1 à 4) et un score de sévérité (1 à 3). Les scores de 4 items sont obtenus : l'émoussement

affectif, la perte d'initiative, la perte d'intérêt et le score total. Le score maximum de chaque item est 12 (score de fréquence x score de sévérité) et le score maximum total est de 36. Un score supérieur à 2 pour un item est pathologique.

- Version patient : celui-ci est invité à définir un score d'intensité pour chaque composante au moyen de l'échelle de Likert (1 à 12).

- Version soignant : l'objectif est d'évaluer de manière globale chaque dimension (émoussement, initiative, intérêt, score de 1 à 4). Un score supérieur à 4 est considéré comme pathologique.

Cette échelle permet d'évaluer rapidement les différentes composantes du syndrome de l'apathie ainsi que la conscience du patient de ses symptômes.

3.2.1.5. Lille Apathy Rating Scale (LARS), Sockeel et al. ¹¹

LARS comprend 33 items évaluant 9 composantes de l'apathie (activité quotidienne, centres d'intérêt, prise d'initiative, intérêt pour la nouveauté et motivation, intensité des émotions, inquiétude, vie et comportement social et capacité d'auto-critique). Chaque question est codée par -1 ou 1. Le score global varie de -36 (absence d'apathie) à 36 (apathie sévère) (Annexe 1, p. 153). Elle a été développée initialement pour les patients atteints de la maladie de Parkinson mais peut également être utilisée chez les patients atteints de MA ou apparentées. Zahodne et al ¹² ont été les premiers à évaluer la version anglaise de LARS. Une version destinée aux aidants a ensuite été développée ¹³.

3.2.1.6. Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD), Thomas et al. ¹⁴

L'EAD se présente sous la forme d'un questionnaire indirect de 15 items, posé à l'accompagnant du patient, évaluant la fatigabilité, les difficultés de concentration et le désintérêt du patient (dément ou non). Il existe également une version courte de 4 items (mini-EAD), ciblant plus particulièrement les sujets institutionnalisés. Chaque item est codé de 1 (très souvent) à 4 (jamais). Le seuil de démotivation est fixé à 35 (10 pour la mini-EAD).

Les échelles de mesures spécifiques à l'apathie, les plus retrouvées dans la littérature sont l'AES et le NPI.

3.2.2. Echelles relatives à la dépression

Ces échelles ne mesurent pas directement l'intensité de l'apathie mais permettent de distinguer ce symptôme de la dépression et de suivre indépendamment l'évolution de ces symptômes suite au traitement.

3.2.2.1. *Hamilton Rating Scale (HDRS) ou échelle de dépression d'Hamilton (HAM-D)*¹⁵

L'HAM-D vise à mesurer l'intensité des symptômes de la dépression. Initialement, elle comporte 17 items (humeur dépressive, suicide, travail/perte d'intérêt, ralentissement, agitation, symptômes gastro-intestinaux, symptômes somatiques généraux, hypochondrie, prise de conscience, perte de poids) (Annexe 4, p. 157). Elle peut, néanmoins, comporter jusqu'à 29 items. Chaque item est codé par 3 à 5 points en fonction de sa sévérité pour obtenir un score total. Les 17 premiers items évaluent la sévérité de la dépression et les items suivants visent à caractériser le type de dépression. Les items supplémentaires aux 17 n'entrent pas en jeu dans le calcul du score final. Des scores de 10 à 13 illustrent des symptômes dépressifs légers, de 14 à 17, des symptômes dépressifs légers à modérés et supérieurs à 18, des symptômes dépressifs sévères.

3.2.2.2. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*¹⁶

Elle évalue la sévérité des symptômes dépressifs en étant plus sensible aux modifications induites par les traitements antidépresseurs que l'échelle d'Hamilton. Elle comporte 10 items : tristesse apparente, tristesse rapportée, tension interne, diminution du sommeil, réduction de l'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à éprouver des sentiments, pensées pessimistes et pensées suicidaires. Chaque item est codé de 0 à 6. Plus le score est élevé, plus la dépression est sévère (≥ 34 : dépression sévère). (Annexe 5, p. 158)

3.2.2.3. *Rothschild Scale for Antidepressant Tachyphylaxis (RAST)*¹⁷

L'échelle RAST évalue les symptômes résiduels persistants après rémission des symptômes dépressifs avec un traitement antidépresseur. Elle comprend 7 items : niveau d'énergie, motivation et intérêt, cognition, gain de poids, sommeil, activité sexuelle, affect. L'apathie est illustrée au niveau de l'item motivation et intérêt. Un score supérieur ou égal à 7 témoigne d'une tachyphylaxie aux antidépresseurs.

3.2.2.4. *Geriatric Depression Scale (GDS)*¹⁸

L'échelle GDS est développée dans l'objectif d'évaluer la dépression spécifiquement chez le sujet âgé en s'affranchissant des troubles fonctionnels ou cognitifs qui pourraient orienter à tort vers une dépression. Elle est constituée de 30 items, à réponses fermées (« oui » ou « non »).

3.2.3. Echelles relatives aux symptômes négatifs de la schizophrénie

Dans le cas de la schizophrénie, l'intensité de l'apathie est évaluée, généralement, comme une composante de la symptomatologie négative de la schizophrénie (NSS).

3.2.3.1. Echelle d'évaluation des symptômes négatifs : Scale Assessment of Negative Symptoms (SANS), Andreasen ¹⁹

L'échelle SANS est constituée de 20 items évaluant 5 symptômes : l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition/apathie, l'anhédonie/associabilité et les troubles de l'attention.

3.2.3.2. L'échelle des symptômes positifs ou négatifs : The Positive And Negative Symptoms of Schizophrenia (PANSS), Kay et al. ²⁰

Elle comporte 3 parties, une relative à la psychopathologie générale, une aux symptômes positifs et une aux symptômes négatifs (Tableau 4; Annexe 6, p. 159). Ce score total des NSS correspond à la somme des scores des items cités précédemment.

Items relatifs aux NSS	Intensité
Emoussement émotionnel	1 à 7
Retrait affectif	1 à 7
Repli social apathique/passif	1 à 7
Difficultés d'abstraction	1 à 7
Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation	1 à 7
Pensée stéréotypée	1 à 7

Tableau 4 : Items de l'échelle PANSS, relatifs aux symptômes négatifs

3.2.3.3. Negative Symptoms of Schizophrenia (NSA), Alphas et al. ²¹

La NSA mesure la présence et la sévérité des NSS (Tableau 5).

Items NSA-16
Temps prolongé de réponse
Quantité de paroles limitée
Appauvrissement du contenu du discours
Discours inintelligible
Réduction des émotions
Réduction de l'affect
Réduction des comportements sociaux
Pauvreté des rapports avec des entretiens
Réduction de l'intérêt sexuel
Pauvreté des soins et de l'hygiène
Réduction de la motivation
Réduction des centres d'intérêt et des intérêts
Diminution de l'activité journalière
Réduction des gestes expressifs
Ralentissement moteur

Tableau 5 : Liste des 16 items de la NSA (NSA-16) selon Alphas et al. ²²

3.2.3.4. *Clinical Global Impression (CGI), Guy et al.*²³

Elle est divisée en 3 composantes, la sévérité (CGI-S), l'amélioration (CGI-A) et l'index thérapeutique (interaction entre l'efficacité et les effets indésirables). Ainsi, elle permet de mesurer l'évolution clinique du patient suite au traitement.

3.2.3.5. *The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Overall et al.*²⁴

L'échelle BPRS est mise en place dans l'objectif d'évaluer la modification des symptômes des patients atteints de pathologies psychiatriques suite à un traitement. Dix-huit items sont codés en fonction de leur sévérité (préoccupations somatiques, anxiété, retrait affectif, désorganisation conceptuelle, sentiment de culpabilité, tensions, maniérismes et attitudes, mégalomanie, tendances dépressives, hostilité, méfiance, comportement hallucinatoire, ralentissement moteur, non-coopération, pensées inhabituelles, émoussement affectif, excitation et désorientation).

3.2.3.6. *Abrams and Taylor Scale (ATS)*²⁵

L'échelle ATS vise à évaluer l'émoussement affectif des patients selon différents items touchant l'affect, le comportement et la pensée. (Annexe 7, p. 153)

3.2.4. Autres échelles

D'autres échelles sont utilisées pour écarter une pathologie associée (démence, MA, ...) ou pour mesurer l'impact de l'apathie sur la vie quotidienne des sujets.

3.2.4.1. *Mini-Mental State Examination (MMSE)*

Le MMSE est une échelle permettant d'évaluer les fonctions cognitives des sujets et plus particulièrement de détecter les troubles mnésiques.

3.2.4.2. *World Health Organization Disability (WHODAS)*

Cette échelle vise à mesurer le handicap lié à une pathologie. Elle est constituée de 36 items évaluant des domaines tels que la compréhension et la communication, les déplacements, l'autonomie vis à vis des soins personnels, la vie sociale, la vie familiale et les activités quotidiennes (scolarité/vie professionnelle et participation à la vie de société)²⁶.

Nous avons privilégié dans nos recherches l'interprétation d'échelles spécifiques à l'apathie (ou élargie aux NSS dans le cas de la schizophrénie) dès que cette valeur était mesurée. Lorsque ce n'était pas le cas, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux items relatifs à l'apathie.

II. Revue bibliographique

1. Introduction

Afin d'établir un état des lieux des connaissances sur la prise en charge de l'apathie, nous avons passé en revue les différentes pistes thérapeutiques explorées chez l'animal, chez l'Homme, et, enfin, les essais cliniques qui ont été mis en place mesurant l'évolution de l'apathie ou des NSS pour la schizophrénie suite à une prise en charge médicamenteuse.

2. Matériels et méthodes

Afin de réaliser cette revue de la littérature, nous avons utilisé les bases de données scientifiques : medline, psycinfo, cochrane, web of science, lilacs et science direct. Les recherches ont été effectuées en utilisant les mots clés suivants : « animals, motivation, apathy, treatment, depression, schizophrenia, avolition, negative symptoms », en limitant nos recherches parmi les articles en anglais et en espagnol. Enfin, nous avons restreint nos recherches à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie ou des NSS. Nous avons également exclu les études lorsqu'une autre pathologie neurologique (démence, MA, maladie de Parkinson...) coexistait avec l'apathie ou les NSS.

3. Résultats

3.1. Etudes précliniques

Malgré les différentes dimensions touchées par l'apathie (comportementale, cognitive et émotionnelle), ce symptôme est caractérisé par un déficit de motivation. Un des neurotransmetteurs clé dans le développement de l'apathie est la dopamine. En effet, l'hypothèse d'une déplétion de la neurotransmission dopaminergique conduisant à l'apathie occupe une grande place dans la littérature ²⁷.

La plupart des études précliniques repose sur l'induction pharmacologique d'un déficit de motivation des animaux, souvent à l'aide d'un antagoniste des récepteurs (Rc) dopaminergiques (halopéridol ²⁸⁻³¹ ou SCH-23390 ²⁸). Ensuite, la capacité des molécules à contrebalancer ce déficit est évaluée en comparaison aux performances des rats des groupes contrôles (ayant reçu uniquement les véhicules des traitements administrés). Il existe 2 types de contrôles, les contrôles « sains » ayant reçu la molécule induisant le déficit de motivation et la molécule testée pour contrebalancer ce déficit et les groupes contrôles auxquels il est induit uniquement un déficit de motivation. Les molécules utilisées sont administrées à l'aide d'un véhicule qui est généralement le chlorure de sodium (NaCl 0.9%),

le DiMéthylsulfoxyde (DMSO) ou l'acide tartrique. Les molécules testées peuvent présenter un potentiel dopaminergique non spécifique (D-amphétamine, bupropion) ou spécifiques que les agonistes des Rc dopaminergiques D_1 (Rc D_1) ou les antagonistes des Rc D_2 (Rc D_2). Elles incluent également des molécules ayant une activité antagoniste des Rc à l'adénosine 1 ou 2 (Rc A_1 ou Rc A_2) ou agoniste des Rc nicotiniques.

3.1.1. Animaux

Au cours de ces tests, les animaux utilisés sont généralement des rats (souches Long-Evans, Sprague-Dawley, Wistar ou Lister Hooded rats) et plus rarement des souris (souches CD1 ou C57Bl/6NCr). Ils ont, préalablement au test, subi une restriction alimentaire les amenant à 85-90% de leur masse corporelle initiale.

3.1.2. Protocoles évaluant la prise de décision liée à un effort

3.1.2.1. Test du labyrinthe en T

Ce test, développé par Salamone³² et modifié par Walton³³ (Figure 1), évalue la prise de décision basée sur un effort chez le rat : les animaux peuvent choisir entre une faible récompense et une récompense plus importante mais nécessitant un effort plus conséquent (franchir une barrière).

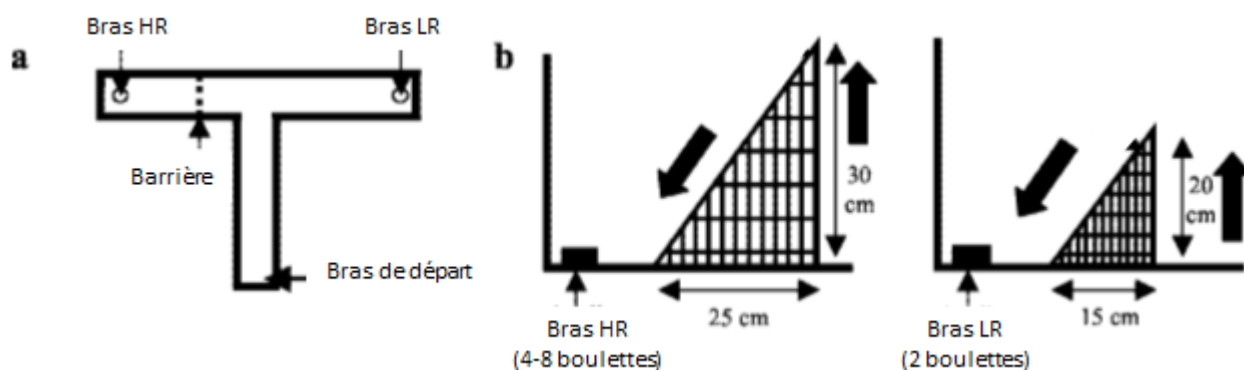


Figure 1 : Exemple de schéma du labyrinthe en T, inspiré du protocole de Salamone^{32,33} et Walton¹⁸ utilisé par Bardgett et al.²⁸, vu de dessus (a), bras HR (« High Reward ») et bras LR (« Low Reward ») de profil (b)

Le labyrinthe est constitué de 3 bras, un bras de départ où est placé l'animal au début du test, un bras à haut niveau de récompense alimentaire « High Reward », HR, (contenant, en fonction des protocoles 4 à 8 boulettes de nourriture) et un bras à faible niveau de récompense « Low Reward », LR, (contenant 2 boulettes de nourriture). En fonction des études, les animaux subissent différents protocoles d'habituation. Généralement, ils sont, dans un premier temps, habitués à explorer librement les 3 bras du labyrinthe et manger la

nourriture contenue dans les 2 bras. Dans un second temps, l'animal est invité à choisir l'un des bras (à haut ou à faible niveau de récompense) et l'essai prend fin lorsqu'il choisit un bras et en mange la nourriture. Ensuite, une barrière est placée dans le bras HR, dont la hauteur augmente progressivement au cours des essais (jusqu'à une hauteur de 30 ou 44 cm en fonction des protocoles). L'essai arrive également à terme lorsque le rongeur choisit l'un des bras et mange la nourriture du bras choisi.

Dans ce test, le déficit motivationnel est représenté par une diminution du choix du bras HR au profit du bras LR, permettant d'obtenir de la nourriture, bien que moins à leur goût, nécessitant un effort moins important.

3.1.2.2. Tests “concurrent Fixed Ratio (FR) 5/Chow feeding choice” ou “concurrent Progressive Ratio (PROG)/chow feeding choice”

Dans le test « concurrent FR5/chow feeding choice », les animaux choisissent entre de la nourriture classique de laboratoire en libre accès dans le dispositif ou de la nourriture hyper glucidique, plus à leur goût, mise à disposition en échange d'un ratio prédéfini d'actionnements d'un levier (ici, 5 actionnements libèrent une dose de nourriture). Les rats sont tout d'abord entraînés à actionner le levier pour obtenir de la nourriture (sessions de 30 min, pendant 5 jours). Ensuite, les rats sont entraînés plusieurs semaines à obtenir de la nourriture hyper glucidique en échange d'un ratio défini d'actionnements du levier (sessions de 30 min, 5 jours par semaine). Le nombre d'actionnements requis par session de 30 min pour être sélectionné pour réaliser le test est 1200.

Dans le test « concurrent PROG/chow feeding choice », le ratio d'actionnements du levier nécessaire à libération de nourriture augmente progressivement au cours de l'entraînement (augmentation d'un niveau tous les 15 actionnements). En cas d'inactivation pendant 2 minutes, le niveau redescend au niveau inférieur. Le plus haut ratio atteint par l'animal est relevé.

Dans ces deux tests, la consommation de nourriture de laboratoire en libre accès est mesurée au moyen d'une balance dans la cage. Elle est inversement corrélée à la consommation de nourriture hyper glucidique.

Dans ces deux tests, le déficit motivationnel est représenté par une réduction du nombre d'actionnements du levier, une diminution du plus haut ratio d'actionnements atteint, une diminution du temps d'activation du levier et une diminution de la quantité de nourriture hyper glucidique consommée (au profit de nourriture classique de laboratoire).

3.1.3. Hypothèse de l'implication de la dopamine dans le traitement du comportement apathique chez l'animal

3.1.3.1. Effets non spécifiques de la dopamine influençant les déficits motivationnels

Intérêt du bupropion, de la sélégiline et du tolcapone

Le bupropion, la sélégiline et le tolcapone, en présence d'un déficit motivationnel

Nunes *et al.*³⁴ ont évalué l'effet du bupropion (inhibiteur de recapture des cathécholamines) sur des rats auxquels il est induit pharmacologiquement un déficit motivationnel par tétrabénazine (inhibiteur sélectif et réversible du transporteur 2 de monoamine, VMAT-2). Le test comportemental utilisé est un test de motivation basé sur l'effort, le « concurrent FR5/chow feeding choice »³⁵.

Traitements pharmacologiques

Le bupropion est administré aux doses 5-10-15mg/kg. (Modalités de traitements : Tableau 6)

	<u>Prétraitement : Induction du déficit de motivation</u>				<u>Traitement : Contrebalancement du déficit</u>				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Nunes <i>et al.</i> 2013 ³⁴	DMSO		90 min	i.p.	NaCl 0,9%		30 min	i.p.	11
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	NaCl 0,9%		30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	5	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	10	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	15	30 min	i.p.	

Tableau 6 : Groupes de traitement selon le protocole de Nunes *et al.* 2013³⁴ (DMSO= DiMéthylSulfoxyde ; i.p= intra-péritonéale)

Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'actionnements du levier et la quantité de nourriture de laboratoire consommée. Les résultats sont analysés par analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont effectuées par comparaisons planifiées.

Résultats de l'étude évaluant l'effet du bupropion sur le choix alimentaire des rats prétraités par tétrabénazine

L'analyse des résultats révèle qu'il existe un effet traitement sur le nombre d'actionnements du levier (ANOVA, $p < 0,0001$) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (ANOVA,

$p < 0,0001$). Comme recherché, la tétrabénazine diminue significativement le nombre d'actionnements exercés par les rats du groupe tétrabénazine/NaCl et augmente leur consommation de nourriture de laboratoire par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). En outre, les doses de 10 et 15mg/kg de bupropion augmentent significativement le nombre d'actionnements exercés et diminuent significativement la consommation de nourriture de laboratoire par rapport au groupe contrôle tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 2 A et B)

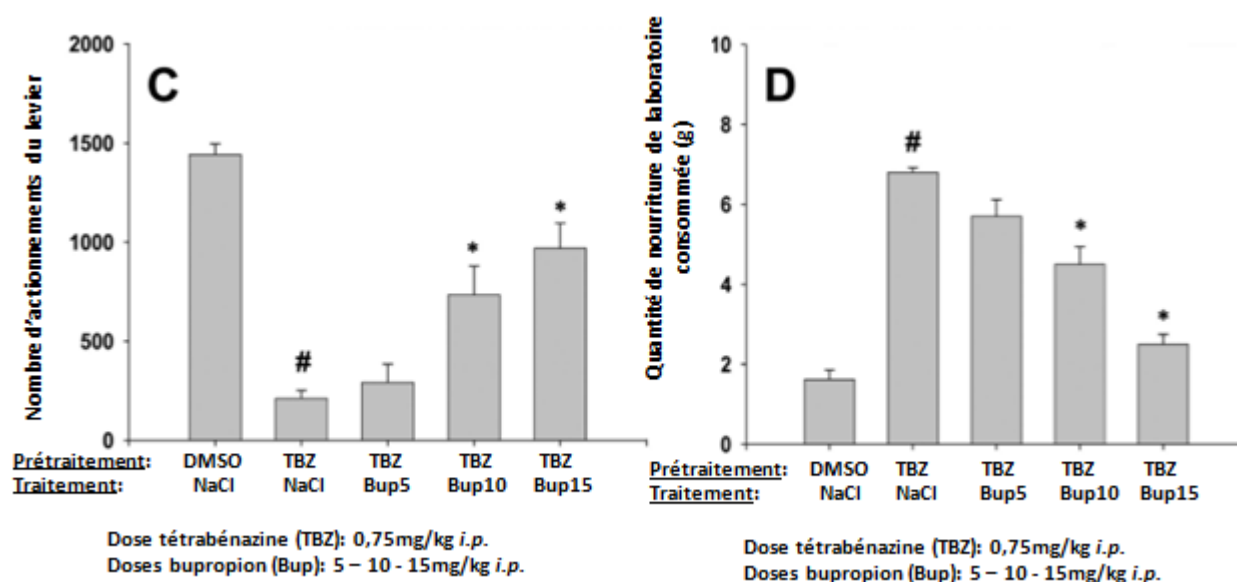


Figure 2 : Influence du bupropion (Bup) (5 – 10 – 15mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'actionnements du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) en test « concurrent FR5/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,05$ différence significative entre le groupe TBZ/NaCl versus (versus) DMSO/NaCl

* $p < 0,05$ différence significative versus TBZ/NaCl

Dans cette étude, l'administration de tétrabénazine permet donc la modélisation d'un déficit de motivation chez le rat. L'administration de bupropion, inhibiteur de recapture des monoamines (10 et 15 mg/kg) contrebalance le déficit de motivation induite par la tétrabénazine.

Randall *et al.*³⁶ ont évalué l'effet du bupropion, de la sélégiline (inhibiteur de la monoamineoxydase de type B, IMAO-B) et du tolcapone (inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase, COMT) sur des rats auxquels il est induit pharmacologiquement un déficit motivationnel par tétrabénazine. Le test comportemental utilisé est le « concurrent PROG/chow feeding choice ».

- Traitements pharmacologiques

Les rats reçoivent soit du bupropion (5 – 10 – 15mg/kg), soit de la sélégiline (2,5 – 5 – 10mg/kg). Concernant les groupes contrôles, le véhicule utilisé pour la tétrabénazine est le

DMSO et pour le bupropion, la sélégiline et le tolcapone, il s'agit du NaCl 0,9%. (Modalités de traitement : Tableau 7)

Randall <i>et al.</i> 2014 ³⁶	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	DMSO		90 min	i.p.	NaCl 0,9%		30 min	i.p.	10
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	NaCl 0,9%		30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	5	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	10	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	bupropion	15	30 min	i.p.	
Etude 2	DMSO				NaCl 0,9%		30 min	i.p.	10
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	NaCl 0,9%		30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	sélégiline	2,5	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	sélégiline	5	30 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	sélégiline	10	30 min	i.p.	
Etude 3	DMSO				NaCl 0,9%		60 min	i.p.	8
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	NaCl 0,9%		60 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	tolcapone	10	60 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	tolcapone	20	60 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	tolcapone	30	60 min	i.p.	

Tableau 7 : Groupes de traitement selon le protocole de Randall *et al.* 2014 ³⁶

- Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'actionnements du levier, le plus haut ratio d'actionnements atteint, le temps passé à actionner le levier et la quantité de nourriture de laboratoire consommée. Les résultats sont analysés par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont effectuées par comparaisons planifiées.

- Résultats de l'étude 1: Effet du bupropion sur le choix alimentaire des rats prétraités par tétrabénazine

L'analyse des résultats révèle qu'il existe un effet traitement sur le nombre de pressions exercées (ANOVA, $p < 0,05$). Comme attendu, l'administration de tétrabénazine diminue significativement le nombre d'actionnements exercés par les rats du groupe tétrabénazine/NaCl par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). De plus, le bupropion à la dose de 15mg/kg augmente significativement le nombre d'actionnements du levier par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). Cet effet n'est pas retrouvé aux doses de 5 et 10mg/kg de bupropion. (Figure 3 A, p. 35)

L'analyse de variance met également en évidence un effet traitement sur le plus haut ratio d'actionnements atteint (ANOVA, $p < 0,05$). Comme attendu, l'administration de tétrabénazine entraîne une diminution du plus haut ratio d'actionnements atteint par

rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). A l'inverse, l'administration de bupropion 15mg/kg entraine une élévation du plus haut ratio atteint par rapport au groupe contrôle tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 3 B)

Concernant le temps d'activation du levier, l'analyse de variance montre toujours un effet traitement (ANOVA, $p < 0,05$). Comme attendu, la tétrabénazine entraine une diminution du temps d'actionnements du levier en comparaison au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). En outre, l'administration de bupropion à la dose de 15mg/kg permet d'augmenter le temps d'actionnements du levier par rapport au groupe tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 3 C)

Enfin, l'analyse de variance révèle un effet traitement sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée (ANOVA, $p < 0,05$). Mais seule l'administration de bupropion 15mg/kg diminue la consommation de nourriture de laboratoire par les rats en comparaison au groupe tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,05$). (Figure 3 D)

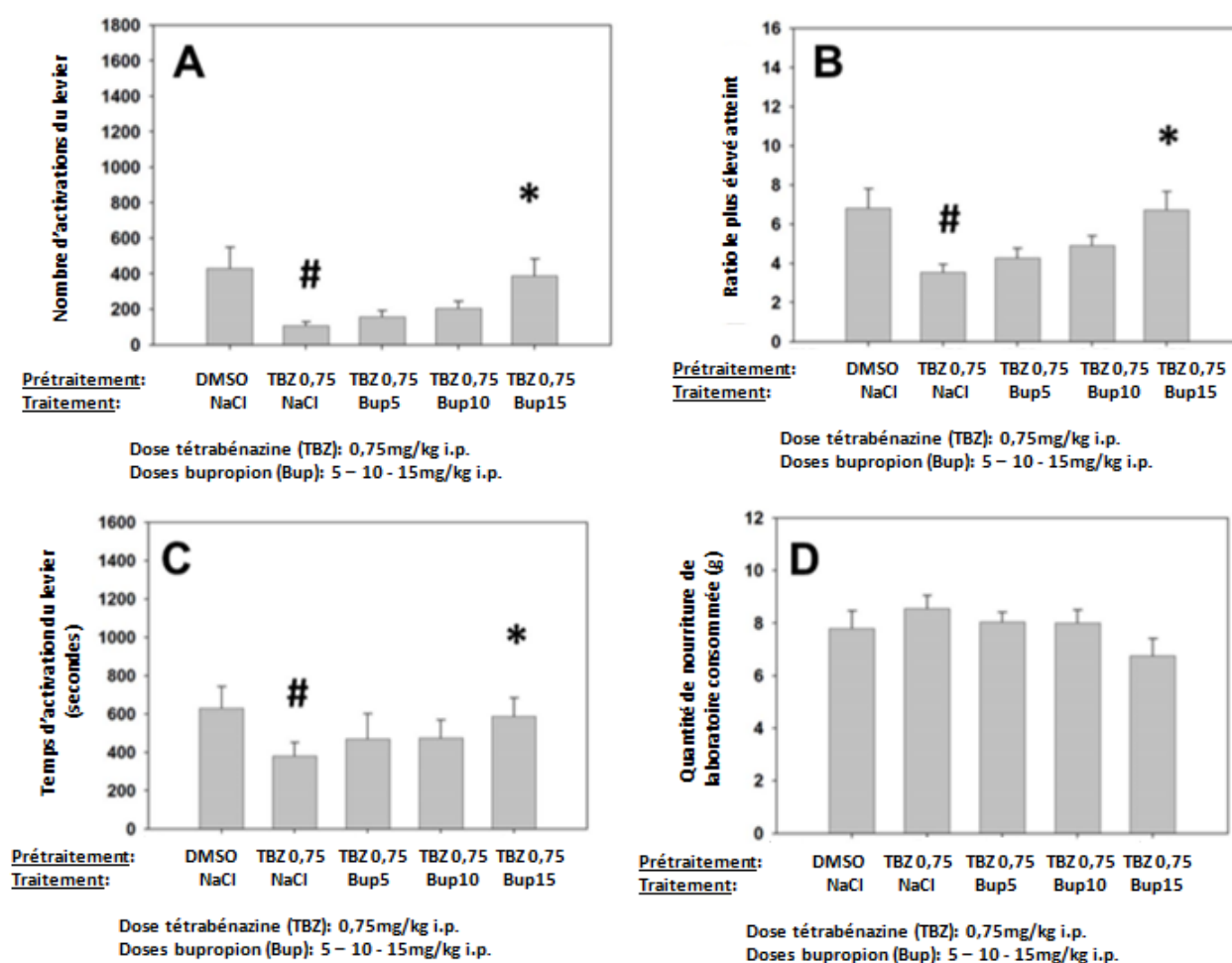


Figure 3 : Influence du bupropion (Bup) (5 - 10 - 15mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'actionnements du levier (A), sur le plus haut ratio d'actionnements atteint (B), sur le temps passé à actionner le levier(C) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (D) en test « concurrent PROG/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,05$ différence significative entre le groupe TBZ/NaCl versus DMSO/NaCl

* $p < 0,05$ différence significative versus TBZ/NaCl

- Résultats de l'étude 2 : Effet de la sélégiline sur le choix alimentaire des rats prétraités par tétrabénazine

L'analyse des résultats révèle un effet traitement sur le nombre de pressions exercées (ANOVA, $p < 0,05$). Comme précédemment, la tétrabénazine diminue significativement le nombre de pressions exercées par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). De plus, l'administration de sélégiline 5mg/kg augmente significativement le nombre d'actionnements du levier par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 4 A, p. 37)

L'analyse de variance met également en évidence un effet traitement sur le plus haut ratio atteint (ANOVA, $p < 0,05$). Comme attendu, l'administration de tétrabénazine entraîne une diminution du plus haut ratio atteint par rapport au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). A l'inverse, l'administration de sélégiline 5mg/kg entraîne une élévation du plus haut ratio atteint par rapport au groupe contrôle tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 4 B, p. 37)

Concernant le temps d'activation du levier, l'analyse de variance montre toujours un effet traitement (ANOVA, $p < 0,05$). Comme attendu, la tétrabénazine entraîne une diminution du temps d'actionnements du levier en comparaison au groupe contrôle DMSO/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). En outre, l'administration de sélégiline à toutes les doses testées (2,5 – 10 – 15mg/kg) permet d'augmenter le temps d'actionnements du levier par rapport au groupe tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). (Figure 4 C, p. 37)

Enfin, l'analyse de variance révèle un effet traitement sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée (ANOVA, $p < 0,05$). Ainsi, l'administration de sélégiline 10mg/kg diminue sa consommation par les rats en comparaison au groupe tétrabénazine/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,05$). (Figure 4 D, p. 37)

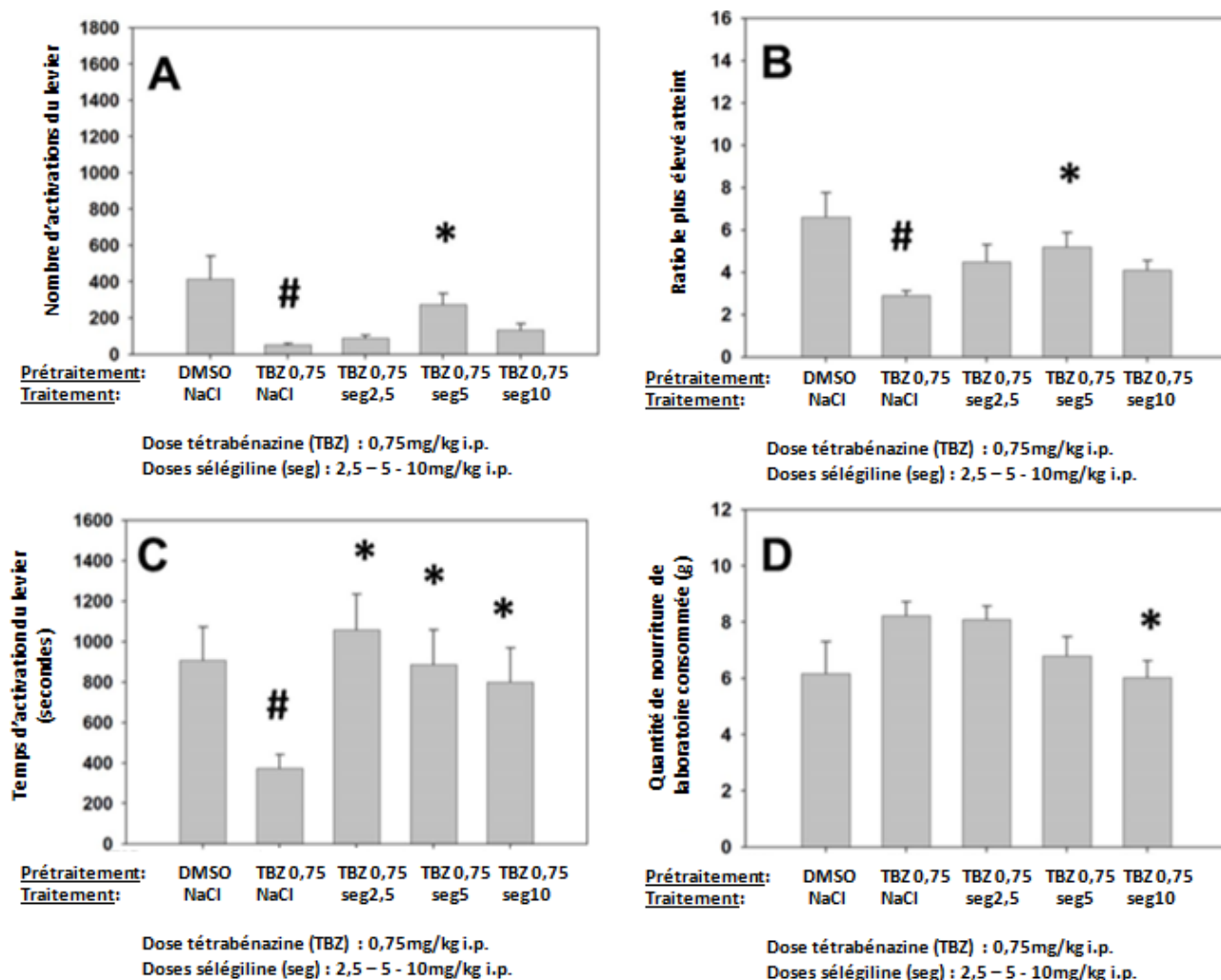


Figure 4 : Influence de la sélégiline (seg) (2,5 – 5 – 10mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total d'activations du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) en test « concurrent PROG/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,05$ différence significative entre le groupe TBZ/NaCl versus DMSO/NaCl

* $p < 0,05$ différence significative versus TBZ/NaCl

- Résultats de l'étude 3 : Effet du tolcapone sur le choix alimentaire des rats prétraités par tétrabénazine

L'analyse de variance met en évidence un effet traitement uniquement sur le nombre d'actionnements du levier et le plus haut ratio atteint (ANOVA, $p < 0,05$). Ainsi, l'administration de tétrabénazine entraîne une réduction du nombre d'actionnements du levier et du plus haut ratio atteint (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). En revanche, l'administration de tolcapone, quelle que soit la dose utilisée, ne permet pas de contrebalancer ce déficit. (Figure 5, p. 38)

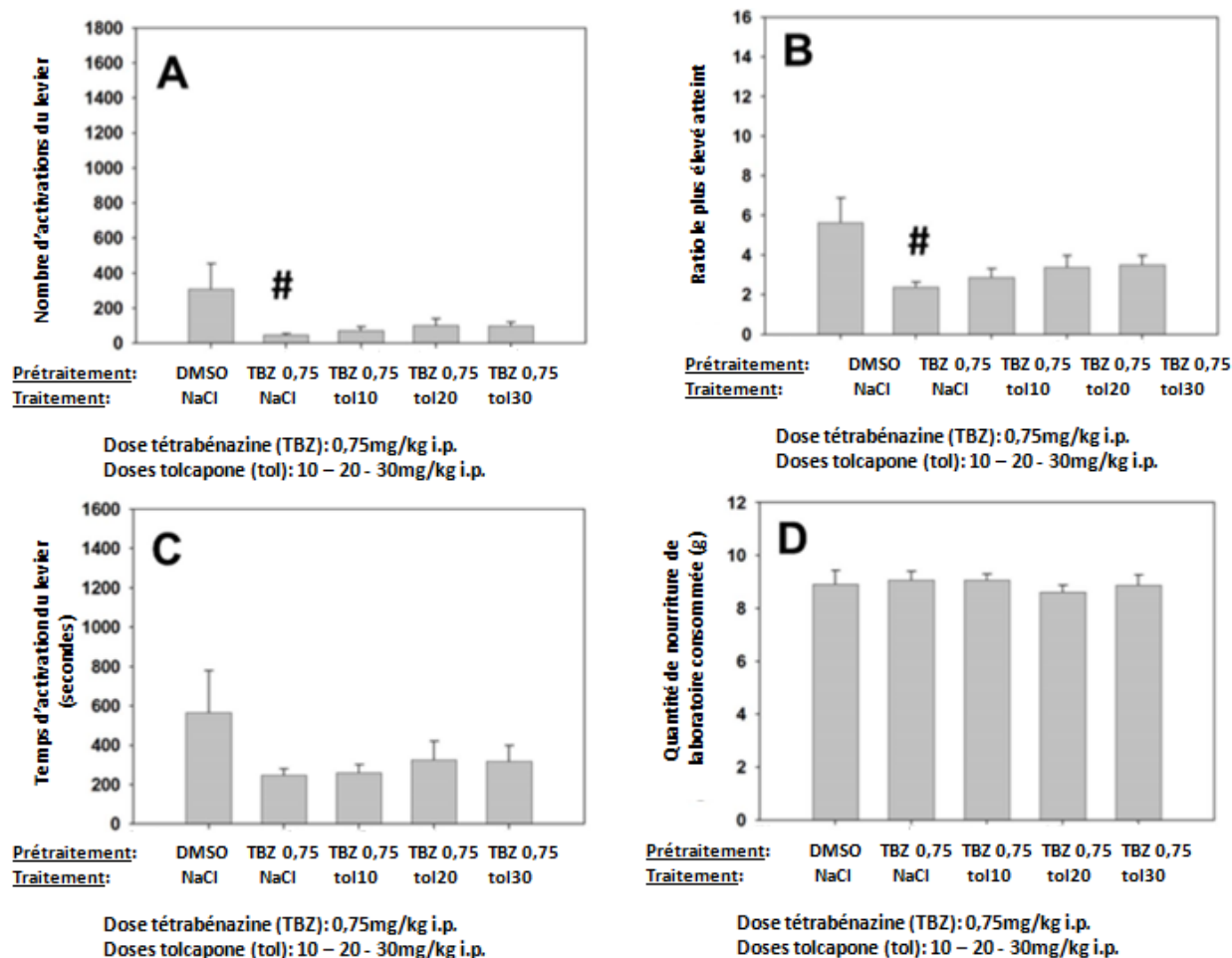


Figure 5 : Influence du tolcapone (tol) (10 – 20 – 30mg/kg) sur des rats prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg sur le nombre total de pressions du levier (A) et sur la consommation de nourriture de laboratoire (B) « concurrent PROG/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,05$ différence significative entre le groupe TBZ/NaCl versus DMSO/NaCl

Les résultats de ces études montrent que le bupropion (15mg/kg) et la sélégiline (5mg/kg) contrebalancent le déficit de motivation induit par la tétrabénazine (concernant le nombre d'actionnements du levier, le plus haut ratio atteint, le temps passé à actionner le levier mais pas sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée). En revanche, aucune dose testée de tolcapone ne permet de contrebalancer le déficit de motivation induit par la tétrabénazine.

Le bupropion en l'absence de déficit motivationnel :

Enfin, Randall *et al.*³⁷ ont évalué l'intérêt du bupropion administré seul dans la prise de décision liée à l'effort chez le rat à l'aide du test « concurrent PROG/chow feeding choice ».

- Traitements pharmacologiques :

Le bupropion est administré aux doses de 10 ; 20 ou 40mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 8, p. 39)

Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁷	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif total
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
					NaCl 0,9%		30 min	i.p.	42
					bupropion	10	30 min	i.p.	
					bupropion	20	30 min	i.p.	
					bupropion	40	30 min	i.p.	

Tableau 8 : Groupes de traitement de l'étude de Randall *et al.* 2015³⁷

Deux groupes d'animaux ont été constitués à la suite de cette étude pour l'analyse des résultats : les rats à performance élevée ou ceux à plus faible performance en fonction de la valeur médiane des résultats du nombre total de pressions exercées dans le groupe contrôle (NaCl).

- Analyse statistique

Le nombre total de pressions, le plus haut ratio d'actionnements atteint, le temps d'activation du levier et la quantité de nourriture de laboratoire consommée sont relevés et analysés par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont effectuées par comparaisons planifiées.

- Résultats

L'analyse de variance révèle qu'il existe une interaction significative, entre les performances du groupe et le traitement reçu, pour les 4 variables : nombre total de pressions, plus haut ratio atteint, temps d'activation du levier et quantité de nourriture de laboratoire consommée (ANOVA, $p < 0,05$ pour les 4).

Concernant le groupe de rats aux performances élevées, il existe un effet traitement sur le nombre total d'actionnements (ANOVA, $p < 0,05$), le plus haut ratio atteint (ANOVA, $p < 0,05$), le temps d'activation du levier (ANOVA, $p < 0,05$) et la nourriture consommée (ANOVA, $p < 0,05$). Plus précisément, le bupropion, aux doses de 20 et 40mg/kg entraine une augmentation significative (comparaisons planifiées, $p < 0,05$) du nombre total de pressions, du plus haut niveau de pression atteint et du temps d'activation du levier, par rapport au NaCl. Par ailleurs, les rats recevant du bupropion, quelle que soit la dose, consomment moins de nourriture de laboratoire par rapport au groupe contrôle (comparaisons planifiées, $p < 0,05$).

Concernant le groupe de rats aux performances plus faibles, de même, l'analyse de variance montre un effet traitement sur le nombre total de pressions (ANOVA, $p < 0,05$), le plus haut ratio atteint (ANOVA, $p < 0,05$), le temps d'activation du levier (ANOVA, $p < 0,05$) et la nourriture consommée (ANOVA, $p < 0,05$). Plus précisément, le bupropion, aux doses de 20 et 40mg/kg entraine une augmentation significative (comparaisons planifiées, $p < 0,05$) du plus haut ratio atteint et du temps d'activation du levier, par rapport au NaCl. Le nombre total de

pressions est uniquement augmenté de manière significative par le bupropion 40mg/kg (comparaisons planifiées, $p<0,05$). Quant à la consommation de nourriture, elle est également diminuée, quelle que soit la dose de bupropion testée (comparaisons planifiées, $p<0,05$). (Figure 6. A, B, C et D)

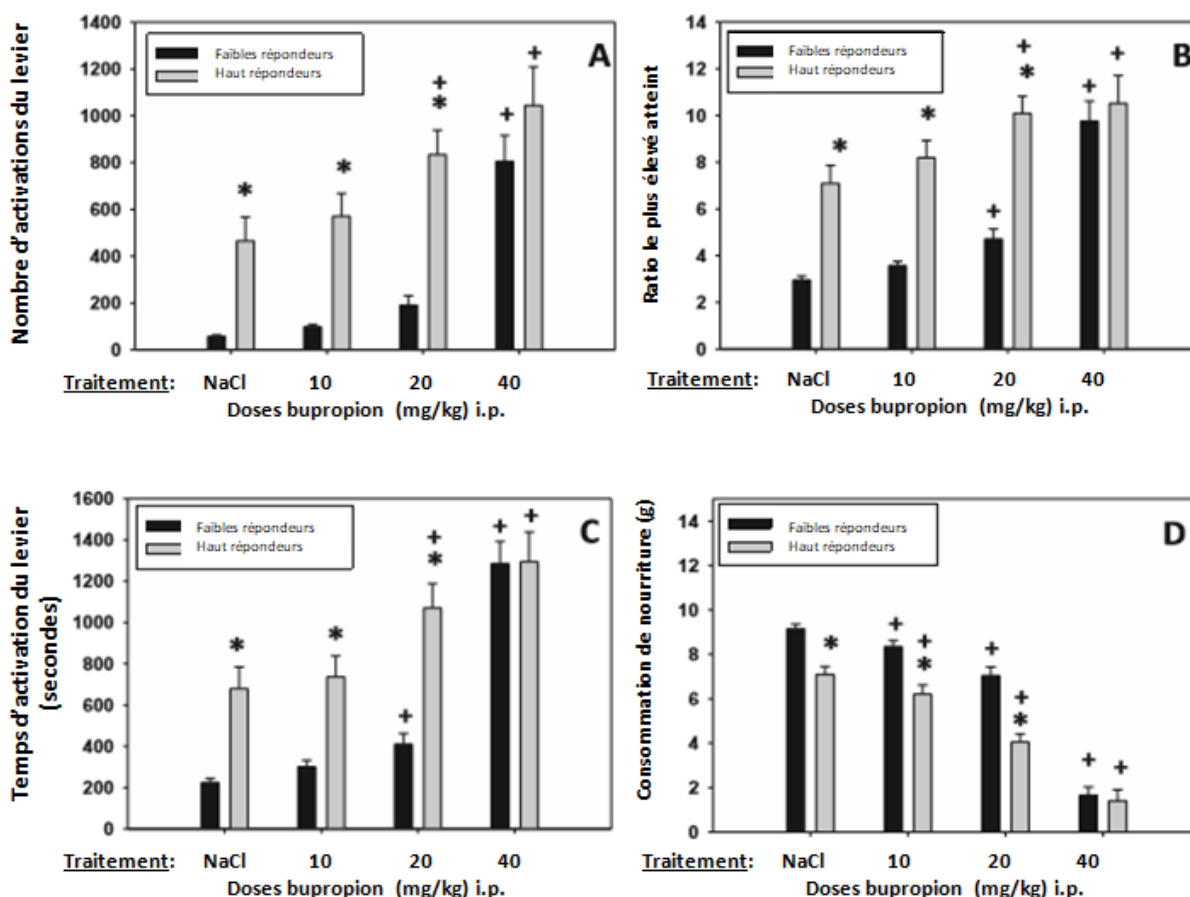


Figure 6 : Effet du bupropion (10 – 20 – 40mg/kg) sur le comportement des rats: nombre total d'actionnements du levier (A), plus haut ratio atteint (B), temps d'activation du levier (C) et consommation de nourriture de laboratoire (D) en fonction des hauts et des faibles répondeurs. (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p<0,05$ Performance des hauts répondeurs différentes de celles des faibles répondeurs
+ $p<0,05$ Performances du groupe bupropion différentes de celles du groupe NaCl

Dans cette étude, le bupropion (inhibiteur de recapture des catécholamines), aux doses de 20 et 40mg/kg, permet de favoriser le comportement naturel des rongeurs, consistant à privilégier l'effort pour obtenir une meilleure récompense alimentaire, améliorant donc la motivation des rongeurs.

Intérêt des Psychostimulants : La D-amphétamine

La D-amphétamine en condition de déficit de motivation

A l'aide du test du « labyrinthe en T », Bardgett *et al.* ²⁸ étudient l'influence de la D-amphétamine sur la prise de décision basée sur un effort de rats auxquels il a été induit pharmacologiquement un déficit motivationnel par administration de SCH-23390 (antagoniste des Rc D₁/D₅) ou halopéridol (antagoniste des Rc D₂).

- Protocole

En sus du protocole décrit précédemment, Bardgett *et al.* ²⁸ élaborent une composante supplémentaire à la phase de test. En effet, les rats subissent plusieurs essais par jour durant lesquels ils sont autorisés à manger uniquement la nourriture contenue dans l'un des bras, le choix du bras est relevé (HR), et, chaque fois que le rat choisi le bras HR, une boulette de nourriture est enlevée du bras HR pour l'essai suivant. Si le bras choisi est le bras LR, le test est terminé et le temps nécessaire à la réalisation du test est relevé.

- Traitements pharmacologiques

La D-amphétamine est administrée à la dose de 0,75mg/kg. Des études préliminaires ont permis de sélectionner la dose de D-amphétamine nécessaire pour doubler l'activité locomotrice des rats et les doses de SCH-23390 et d'halopéridol nécessaires pour entraîner une réduction de 50% de l'activité locomotrice des rats et induire un déficit motivationnel. (Modalités de traitement : Tableau 9)

Bardgett <i>et al.</i> 2009 ²⁸	<u>Prétraitement</u> : Induction du déficit de motivation				<u>Traitement</u> : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	NaCl 0,9%		30 min	s.c.	NaCl 0,9%		10 min	s.c.	9
	SCH-23390	0.0125	30 min	s.c.	D- amphétamine	0,75	10 min	s.c.	9
Etude 2	NaCl 0,9%		30 min	s.c.	NaCl 0,9%		10 min	s.c.	9
	halopéridol	0.1	30 min	s.c.	D- amphétamine	0,75	10 min	s.c.	9

Tableau 9 : Groupes de traitement de l'étude de Bardgett *et al.* 2009 ²⁸

- Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'essais nécessaires pour que les rats choisissent le bras LR et le temps nécessaire à la réalisation du test. Les données sont analysées par ANOVA bilatérale à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont effectuées par un test PLSD (Protected Least Significant Difference) de Fisher.

- Résultats de l'étude 1 : Capacité de la D-amphétamine à contrebalancer le déficit de motivation induit par le SCH-23390

L'analyse de variance révèle, d'une part, un effet significatif du prétraitement (SCH-23390 ou NaCl) (ANOVA, $p < 0,004$), du traitement (D-amphétamine ou NaCl) (ANOVA, $p < 0,01$) et une interaction prétraitement/traitement (ANOVA, $p < 0,02$) sur le nombre d'essais nécessaires au choix du bras LR. Les rats prétraités par du SCH-23390 et traités par du NaCl (groupe SCH-23390/NaCl) nécessitent moins d'essais pour choisir le bras LR par rapport aux autres groupes de prétraitement/traitement (notamment SCH-23390/D-amphétamine) (PLSD de Fisher, $p < 0,002$) (Figure 7 A).

D'autre part, il existe un effet prétraitement (ANOVA, $p < 0,0001$), traitement (ANOVA, $p < 0,0003$) et une interaction prétraitement/traitement (ANOVA, $p < 0,0003$) sur le temps nécessaire à la réalisation de l'essai. Les rats du groupe SCH-23390/NaCl mettent plus de temps à terminer le test que les autres groupes de traitements (PLSD de Fisher, $p < 0,002-0,003$). Quant aux rats du groupe SCH-23390/D-amphétamine, ils tendent à nécessiter plus de temps pour terminer l'essai que ceux des groupes NaCl/NaCl ou NaCl/D-amphétamine (PLSD de Fisher, $p = 0,07$ et $0,052$). (Figure 7 B)

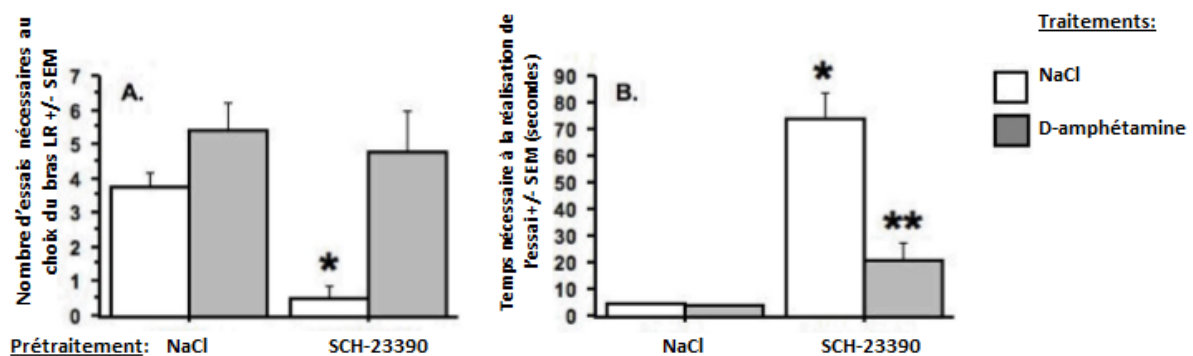


Figure 7 : Effet de l'antagoniste des $R_c D_1$ (SCH-23390) 0,0125mg/kg et de la D-amphétamine 0,75mg/kg sur le choix comportemental des rats (A) et le temps nécessaire à la réalisation de l'essai (B) en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

A. : * Diminution significative du nombre d'essais nécessaires aux rats du groupe SCH-23390/NaCl pour choisir le bras SR par rapport aux autres groupes de prétraitement/traitement

B. : * Augmentation significative du temps nécessaire à la réalisation de l'essai dans le groupe SCH-23390/NaCl par rapport aux autres groupes de prétraitement/traitement

** Augmentation significative du temps de réalisation de l'essai dans le groupe SCH-23390/D-amphétamine par rapport aux rats prétraités par NaCl

- Résultats de l'étude 2 : Capacité de la D-amphétamine à contrebalancer le déficit de motivation induit par l'halopéridol

L'analyse de variance met également en évidence, d'une part, un effet prétraitement de l'halopéridol (ANOVA, $p < 0,0002$) et traitement par la D-amphétamine (ANOVA, $p < 0,03$) sur le nombre d'essais nécessaires au choix du bras LR. Les rats du groupe NaCl/D-amphétamine

choisissent plus longtemps le bras HR que ceux du groupe NaCl/NaCl (PLSD de Fisher, $p < 0,01$) et halopéridol/NaCl et halopéridol/D-amphétamine (PLSD de Fisher, $p < 0,02$). Les rats des groupes halopéridol/NaCl nécessitent moins d'essais pour choisir le bras LR que le groupe NaCl/NaCl (PLSD de Fisher, $p < 0,003$). Il en est de même pour le groupe halopéridol/D-amphétamine qui nécessite moins d'essais pour choisir le bras LR par rapport au groupe NaCl/D-amphétamine ou NaCl/NaCl (PLSD de Fisher, $p < 0,003$) (Figure 8 A).

D'autre part, il existe un effet prétraitement par l'halopéridol sur le temps nécessaire à la réalisation de l'essai (ANOVA, $p < 0,005$). Ainsi, un prétraitement des rats par halopéridol augmente la durée nécessaire à la réalisation de l'essai (PLSD de Fisher, $p < 0,003$) par rapport à un prétraitement par NaCl (Figure 8 B).

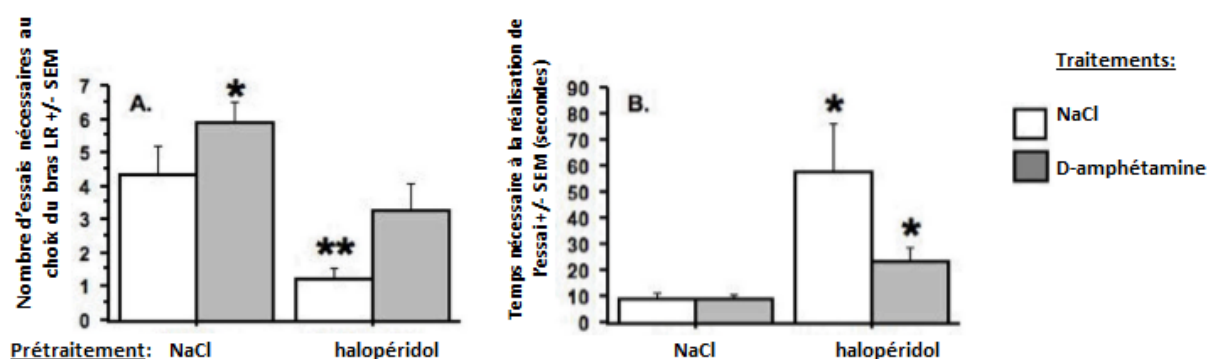


Figure 8 : Effet de l'antagoniste des Rc D₂ (halopéridol) 0,1mg/kg et de la D-amphétamine 0,75mg/kg sur le choix comportemental des rats (A) et le temps nécessaire à la réalisation de l'essai (B) en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

A. : * Augmentation significative du nombre d'essais nécessaires aux rats du groupe NaCl/D-amphétamine pour choisir le bras SR par rapport aux autres groupes de prétraitement/traitement

** Diminution significative du nombre d'essais nécessaires aux rats du groupe halopéridol/NaCl par rapport aux autres groupes de prétraitement/traitement

B. : * Augmentation significative du temps de réalisation de l'essai dans les groupes prétraités par l'halopéridol par rapport aux rats prétraités par NaCl

Les résultats de cette étude montrent que la D-amphétamine améliore la préférence des rongeurs pour une récompense plus importante en échange d'un effort plus important, contrebalançant ainsi le déficit induit par les antagonistes des Rc D₁ (SCH-23390) ou D₂ (halopéridol). Cependant, les résultats obtenus sont à prendre avec prudence car ils peuvent être biaisés par l'augmentation de l'activité locomotrice des rongeurs suite à l'administration de D-amphétamine.

3.1.3.2. Effets spécifiques de la dopamine sur l'amélioration des troubles motivationnels

Intérêt des agonistes dopaminergiques des Rc D₁ : SKF38393, SK81297 et AAA77836

Le SKF38393, le SK81297 et l'AAA77836 en condition de déficit de motivation

Tout d'abord, Yohn *et al.*³⁸ ont étudié chez des rats la capacité de 3 agonistes des Rc D₁ à contrebalancer un déficit motivationnel induit par l'administration d'un antagoniste des Rc D₁ (ecopipam) à l'aide du test « concurrent FR 5/chow feeding choice ».

Ensuite, ils ont évalué, en test du labyrinthe en T, la capacité de deux de ces agonistes des Rc D₁ à contrebalancer l'effet de l'ecopipam ou de la tétrabénazine (antagoniste des Rc D₁ et D₂).

- Protocole

Comme décrit précédemment (p. 30), au cours du test en labyrinthe en T, le rat peut choisir entre un bras LR (2 boulettes de nourriture) ou un bras HR (4 boulettes de nourriture) mais dont l'accès est bloqué par une barrière (hauteur de 44 cm).

- Traitements pharmacologiques

Pour le test « concurrent FR5/chow feeding choice » (études 1, 2 et 3), le déficit de motivation est induit par l'ecopipam. Le contrebalancement de ce déficit est évalué suite à l'administration soit :

- d'un agoniste partiel des Rc D₁ : le SKF38393 (0,25 - 0,5 - 1mg/kg)
- d'agonistes des Rc D₁ : le SK81297 (0,025 - 0,05 - 1- 2mg/kg)
- d'agonistes des Rc D₁ : le A77836 (0,25 – 0,5 – 1 – 2mg/kg).

Ensuite, pour le test du labyrinthe en T (étude 4), le déficit motivationnel est induit par de l'ecopipam ou de la tétrabénazine. Le SK38393 est administré aux doses de 0,25 – 0,5 – 0,75mg/kg et le SKF81297 aux doses de 0,025 – 0,05 – 0,01mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 10, p. 45)

Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	12
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF38393	0,25	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF38393	0,5	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF38393	1	20 min	i.p.	
Etude 2	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	6
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF81297	0,025	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF81297	0,05	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF81297	1	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	SKF81297	2	20 min	i.p.	
Etude 3	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	NaCl 0,9%		60 min	i.p.	8
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	NaCl 0,9%		60 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	A77836	0,25	60 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	A77836	0,5	60 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	A77836	1	60 min	i.p.	
	ecopipam	0,2	20 min	i.p.	A77836	2	60 min	i.p.	
Etude 4 (labyrinthe T)	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	6
	ecopipam	0,3	20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	ecopipam	0,3	20 min	i.p.	SKF38393	0,25	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,3	20 min	i.p.	SKF38393	0,5	20 min	i.p.	
	ecopipam	0,3	20 min	i.p.	SKF38393	0,75	20 min	i.p.	
Etude 5 (labyrinthe T)	NaCl 0,9%		90 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	6
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	SKF81297	0,025	20 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	SKF81297	0,05	20 min	i.p.	
	tétrabénazine	0,75	90 min	i.p.	SKF81297	0,1	20 min	i.p.	

Tableau 10 : Groupes de traitement selon le protocole de Yohn *et al.* 2015³⁸

- Analyse statistique

Les paramètres mesurés pour le test de choix de nourriture lié à l'effort sont le nombre total d'actionnements du levier et la consommation de nourriture de laboratoire. Pour le labyrinthe en T, les paramètres mesurés sont le nombre de fois où le bras HR est choisi et la latence (temps que met le rat à sortir du bras de départ pour mettre sa tête dans le récipient

contenant la nourriture). Les analyses statistiques sont réalisées par des ANOVA à mesures répétées. L'analyse *a posteriori* est effectuée par comparaisons planifiées.

- Résultats des études 1 – 2 – 3 (test « concurrent FR5/chow feeding choice ») : Capacité du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D₁), du SK81297 ou de AA77836 (agonistes des Rc D₁) à contrebalancer le déficit motivationnel induit par l'ecopipam (antagoniste des Rc D₁)

L'analyse de variance révèle un effet traitement sur le nombre total d'actionnements du levier (ANOVA, $p < 0,001$ pour les 3 molécules). Comme recherché, dans les 3 tests, l'administration d'ecopipam (groupes ecopipam/NaCl) entraîne une diminution significative du nombre total d'actionnements par rapport aux groupes contrôles NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$ pour les 3 tests). De plus, l'administration de SKF38393 0,5mg/kg, de SK81297 0,05mg/kg ou de A77836 0,5mg/kg entraîne une augmentation significative de nombre d'actionnements du levier par rapport aux groupes ecopipam/NaCl (comparaisons planifiées, respectivement $p < 0,01$, $p < 0,01$ et $p < 0,05$). (Figure 9 A ; Figure 10 A, p. 47 ; Figure 11 A, p. 47)

L'analyse de variance révèle également un effet traitement sur la consommation de nourriture de laboratoire (ANOVA, $p < 0,001$ pour chacun des tests). Ainsi, l'administration d'ecopipam entraîne une augmentation significative de la consommation de nourriture de laboratoire (comparaisons planifiées, $p < 0,01$ dans les 3 tests). De plus, la consommation de nourriture de laboratoire est significativement réduite suite à l'administration de SKF38393 0,5mg/kg ou de SK81297 0,5mg/kg par rapport aux groupes ecopipam/NaCl (comparaisons planifiées, respectivement, $p < 0,05$ et 0,01) et suite à l'administration de A77836 aux doses de 0,5 – 1 et 2mg/kg (comparaisons planifiées, respectivement $p < 0,05$; $p < 0,05$ et $p < 0,01$). (Figure 9 B ; Figure 10 B, p. 47 ; Figure 11 B, p. 47)

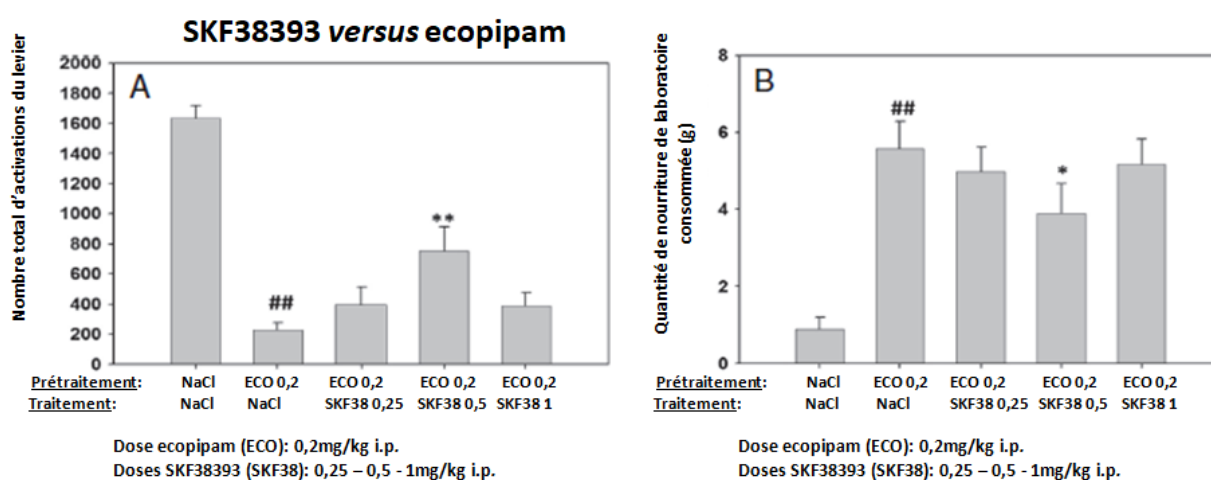


Figure 9 : Influence du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D₁) (0,25 – 0,5 – 1mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne+/- écart-type)

$p < 0,01$ différence significative des valeurs du groupe ecopipam/NaCl versus celles du groupe NaCl/NaCl
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe ecopipam/NaCl

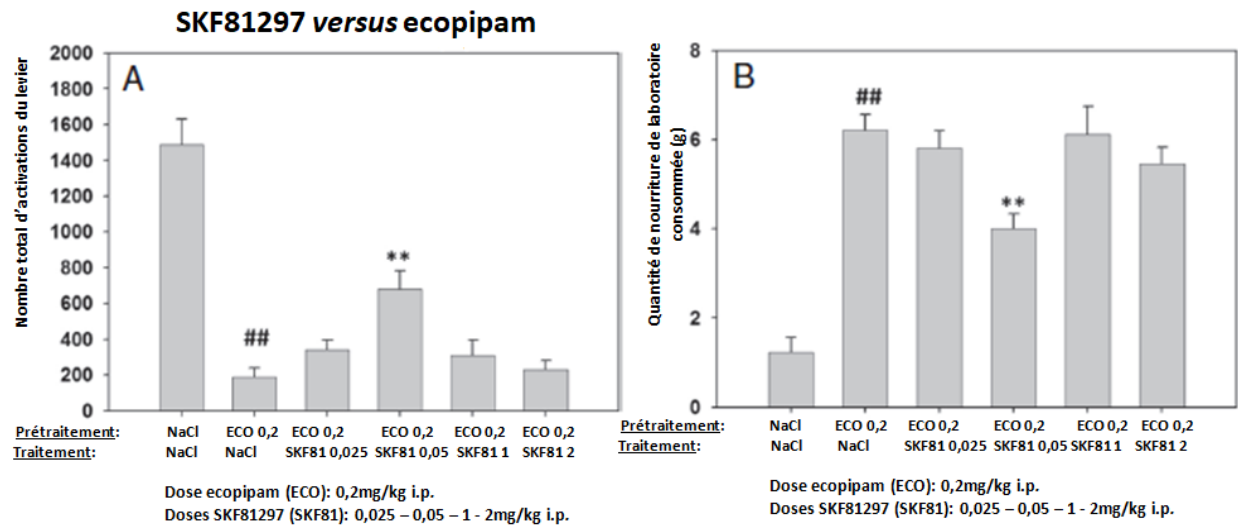


Figure 10 : Influence du SKF81297 (agoniste partiel des Rc D₁) (0,025 – 0,05 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne+/- écart-type)

$p < 0,01$ différence significative des valeurs du groupe ecopipam/NaCl versus celles du groupe NaCl/NaCl
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe ecopipam/NaCl

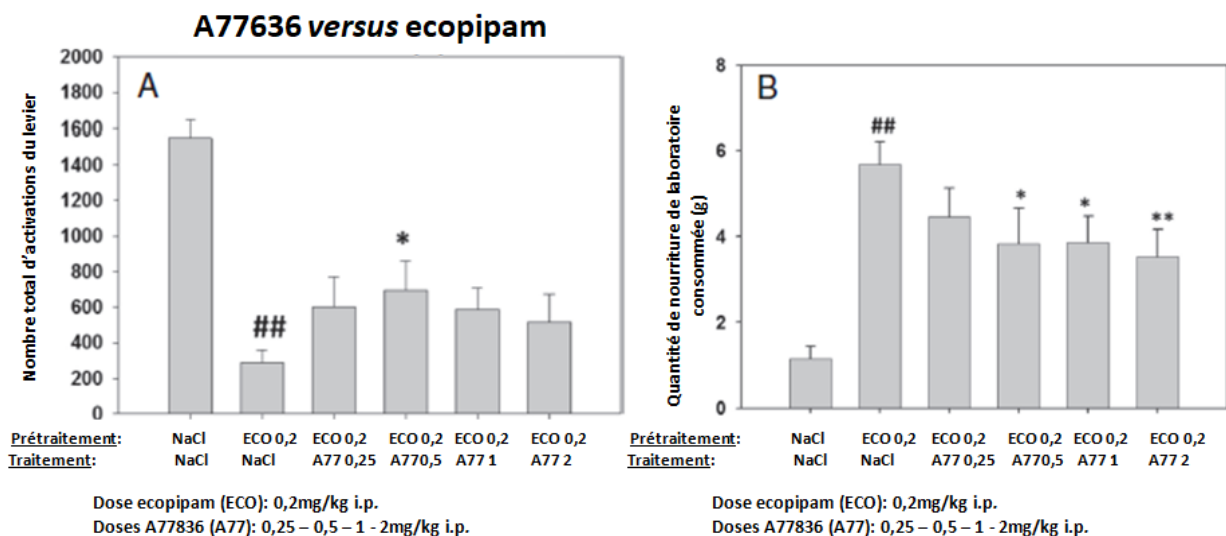


Figure 11 : Influence du A77636 (agoniste partiel des Rc D₁) (0,25 – 0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre total d'activations du levier (A) et la consommation de nourriture de laboratoire (B) sur des rats prétraités par ecopipam (antagoniste des Rc dopaminergiques) 0,2mg/kg , en test « FR5/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,01$ différence significative des valeurs du groupe ecopipam/NaCl versus celles du groupe NaCl/NaCl
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe ecopipam/NaCl

- Résultats de l'étude 4, (test du labyrinthe en T) : Capacité du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D₁) à contrebalancer le déficit de motivation induit par l'ecopipam (antagoniste des Rc D₁)

Concernant l'étude évaluant l'effet du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D₁), l'analyse de variance révèle qu'il existe un effet traitement sur le choix du bras du labyrinthe (ANOVA, $p < 0,01$). Ainsi, l'administration d'ecopipam entraîne une réduction significative du choix du bras HR (dont l'accès est bloqué par une barrière) par rapport au groupe contrôle NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$). L'administration de SKF38393 (pour toutes les doses testées 0,25 – 0,5 – 0,75mg/kg) entraîne une augmentation significative du choix du bras HR (comparaisons planifiées, $p < 0,001$). (Figure 12)

Par ailleurs, l'analyse de variance révèle un effet traitement sur le temps de latence (ANOVA, $p < 0,01$). Ainsi, l'administration d'ecopipam entraîne une augmentation du temps de latence par rapport au groupe NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). En revanche, le temps de latence n'est pas modifié par l'administration de SKF38393, quelle que soit la dose évaluée (Tableau 11).

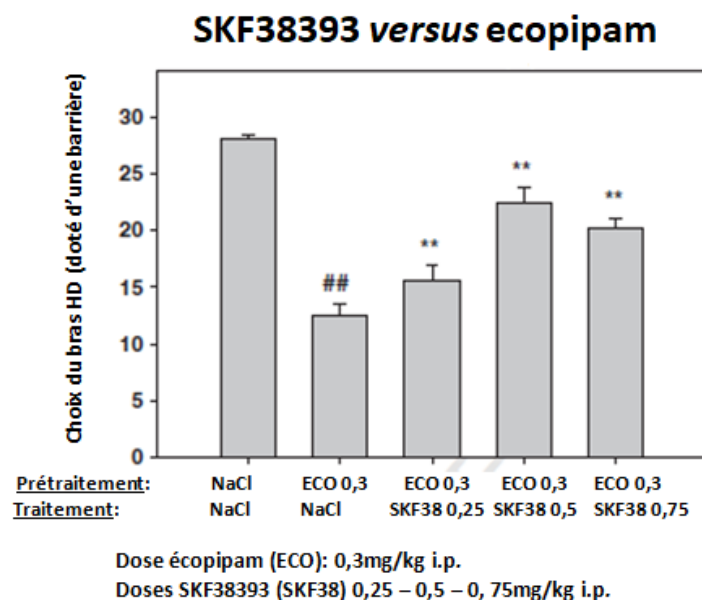


Figure 12 : Influence du SKF38393 (agoniste partiel des Rc D₁) (0,25 – 0,5 – 0,75mg/kg) sur les performances des rats en labyrinthe en T (choix du bras HR doté d'une barrière) prétraités par ecopipam 0,3mg/kg (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0,01$ différence significative des valeurs du groupe ecopipam/NaCl versus celles du groupe NaCl/NaCl

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe ecopipam/NaCl

	NaCl/NaCl	ECO/NaCl	ECO/SKF38 0,25	ECO/SKF38 0,5	ECO/SKF38 0,75
ECO/SKF38393	4,262 (+/- 0,457)	9,46 (+/-1,448) *	10,14 (+/-1,542)	9,409 (+/- 2,162)	9,738 (+/-1,65)

Tableau 11 : Temps de latence (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type, doses en mg/kg)

* $p < 0,05$ Valeur du groupe ECO/NaCl significativement différente du groupe NaCl/NaCl

- Résultat de l'étude 5 (test du labyrinthe en T) : Capacité du SKF81297 (agoniste partiel des Rc D₁) à contrebalancer le déficit de motivation induit par la tétrabénazine

L'analyse de variance révèle qu'il existe un effet traitement sur le choix du bras du labyrinthe (ANOVA, $p < 0,01$). L'administration de tétrabénazine diminue le choix du bras HR par rapport au groupe NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$). L'administration de SKF81297 0,05mg/kg permet d'augmenter significativement le choix du bras HR par rapport au groupe tétrabénazine/ecopipam (comparaisons planifiées, $p < 0,01$) (Figure 13). En revanche, l'analyse de variance ne met pas en évidence d'effet traitement sur le temps de latence (Tableau 12).

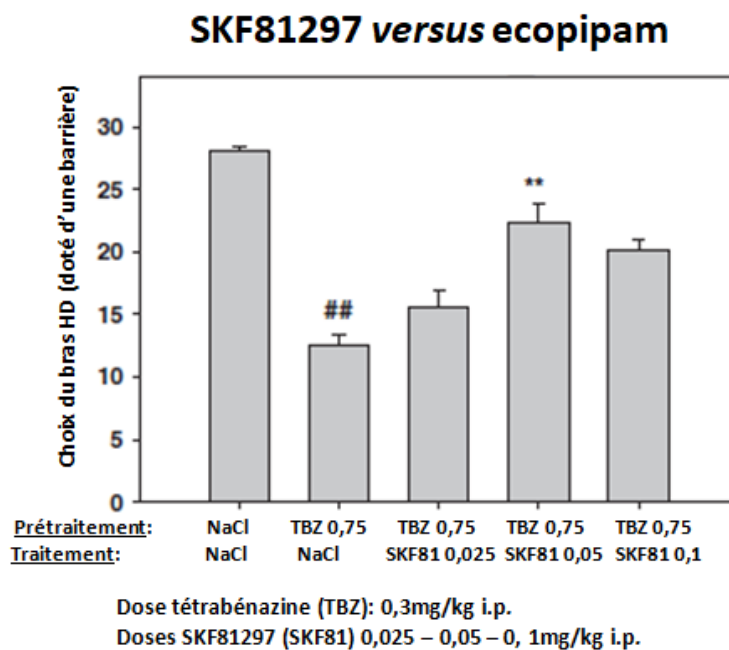


Figure 13 : Influence du SKF81297 (agoniste des Rc D₁) (0,025 – 0,05 – 0,1mg/kg) sur les performances des rats en labyrinthe en T (choix du bras HR doté d'une barrière) prétraités par tétrabénazine (TBZ) 0,75mg/kg (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

$p < 0,01$ différence significative des valeurs du groupe tétrabénazine/NaCl versus celles du groupe NaCl/NaCl
***** $p < 0,05$; ****** $p < 0,01$ différence significative par rapport au groupe tétrabénazine/NaCl

	NaCl/NaCl	TBZ/NaCl	TBZ/SKF81 0,025	TBZ/SKF81 0,05	TBZ/SKF81 0,1
TBZ/SKF81297	4,195 (+/- 0,235)	5,187 (+/- 0,621)	5,629 (+/- 0,314)	5,196 (+/- 0,327)	5,602 (+/- 0,380)

Tableau 12 : Temps de latence (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type, doses en mg/kg*)

Absence de différence significative

Cette étude montre que l'administration d'agonistes des Rc D₁ n'entraîne qu'une amélioration partielle des performances des rats en test « concurrent FR/chow feeding choice » (les performances restent inférieures à celles des groupes contrôles NaCl/NaCl),

notamment concernant le nombre d'activations du levier, les courbes effet-dose suivant un « U inversé ». A noter que l'agoniste partiel des Rc D₁ (SKF38393) a la capacité de contrebalancer partiellement le déficit de motivation induit par l'ecopipam, au même titre que les agonistes entiers des Rc D₁ (SK81297 et AA77836).

Ensuite, en test du labyrinthe en T, l'administration de SKF38393 (0,25 – 0,5 – 0,75mg/kg) n'entraîne également qu'un contrebalancement partiel du déficit induit par l'ecopipam. De même, le SKF81297 (0,05mg/kg) est capable de contrebalancer partiellement le déficit motivationnel induit par la tétrabénazine.

3.1.3.3. Implication des Rc à l'adénosine : antagonistes des Rc à l'adénosine A₂ (Rc A₂) (MSX-3, théophylline, CPT) et à l'adénosine A₁ (Rc A₁) (DPCPX)

Intérêt du MSX-3 en condition de déficit de motivation

Farrar *et al.*²⁹ ont étudié la capacité de l'antagoniste des Rc de l'Adénosine A₂ MSX-3 ((E)-acide phosphorique mono[3-[8-[2-(3-méthoxyphényl)vinyl]-7-méthyl-2,6-dioxo-1-prop-2-ynyl-1,2,6,7-tétrahydropurine-3-yl]propyl] à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des rats en test « concurrent FR5/chow feeding choice ».

- Traitements pharmacologiques

Les auteurs étudient l'effet du MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) sur des rats auxquels il est induit un déficit motivationnel par halopéridol. (Modalité de traitement : Tableau 13)

Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹	<u>Prétraitement : Induction du déficit de motivation</u>				<u>Traitement : Contrebalancement du déficit</u>				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	12
	halopéridol	0,1	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0,1	50 min	i.p.	MSX-3	0,5	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,1	50 min	i.p.	MSX-3	1	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,1	50 min	i.p.	MSX-3	2	20 min	i.p.	

Tableau 13 : Groupes de traitements dans le protocole de Farrar *et al.* 2007²⁹

- Analyse statistique

Le nombre total d'activations du levier et la quantité de nourriture de laboratoire consommée sont analysés par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées et le test Tukey.

- Résultats de l'étude 1 : Intérêt du MSX-3 sur un déficit de motivation pharmacologiquement induit (halopéridol)

L'analyse de variance révèle un effet traitement sur le nombre d'actionnements du levier (ANOVA, $p < 0,001$). Ainsi, les rats ayant reçu de l'halopéridol actionnent moins le levier que le groupe contrôle acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,05$) et les rats ayant également reçu du MSX-3 (1 - 2mg/kg) actionnent plus fréquemment le levier pour obtenir de la nourriture que le groupe contrôle halopéridol/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,05$). De plus, la majorité des rats a montré sa meilleure performance (nombre d'actionnements du levier le plus élevé) à la dose de 2mg/kg de MSX-3. (Figure 14 A)

Par ailleurs, l'analyse de variance montre un effet traitement sur la consommation de nourriture de laboratoire (ANOVA, $p < 0,001$). En particulier, l'administration d'halopéridol augmente la consommation de nourriture de laboratoire en comparaison au groupe contrôle acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,05$) et l'administration de MSX-3 (2mg/kg) en diminue la consommation par rapport au groupe halopéridol/NaCl (comparaison planifiée $p < 0,05$). (Figure 14 B)

Enfin, l'analyse *a posteriori* avec le test de Turkey révèle que les performances du groupe halopéridol/MSX-3 2mg/kg ne diffèrent pas en terme d'actionnements du levier et de quantité de nourriture de laboratoire consommée que celle du groupe contrôle acide tartrique/NaCl.

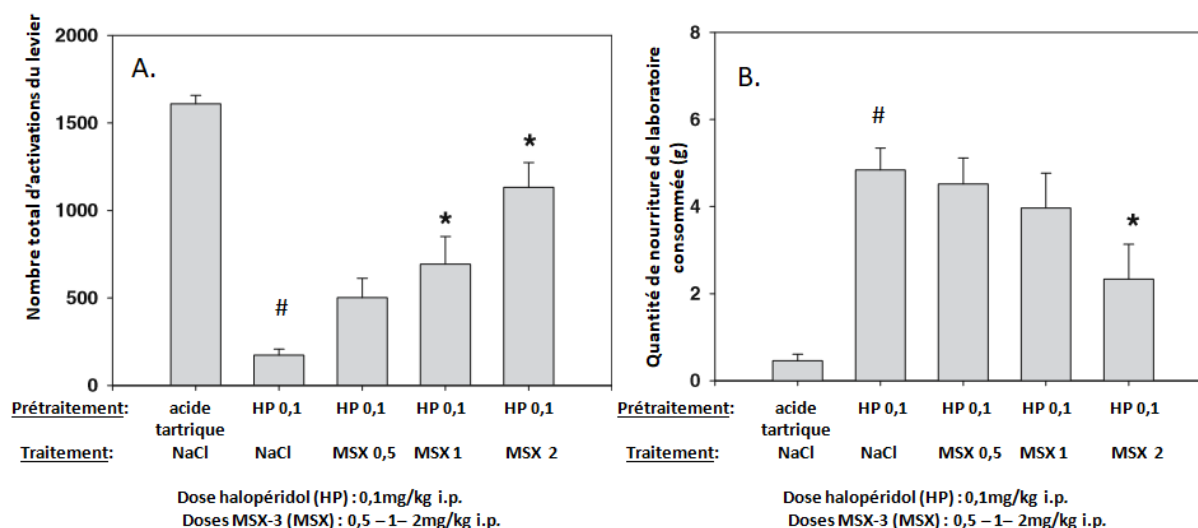


Figure 14 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) chez des rats prétraités par de l'halopéridol 0,1mg/kg en test « concurrent FR 5/chow feeding choice » (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0,05$ versus le groupe halopéridol/NaCl

$p < 0,05$ versus le groupe NaCl/NaCl

Les résultats de cette étude montrent que le MSX-3 2mg/kg contrebalance le déficit induit par l'halopéridol en termes de nombre d'activations du levier pour obtenir de la nourriture hyper glucidique et de quantité de nourriture de laboratoire consommée. A la dose de 1mg/kg, le MSX-3 ne contrebalance l'effet de l'halopéridol uniquement en terme de nombre d'activations du levier. L'antagoniste des Rc à l'adénosine A2 peut donc contrebalancer l'effet de l'halopéridol de manière dose dépendante.

Ensuite, Mott *et al.* ³⁰ ont évalué, en test du labyrinthe en T, la capacité du MSX-3 à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des rats.

- Traitements pharmacologiques

La capacité du MSX-3 à contrebalancer les effets de l'halopéridol est testée aux doses de 0,75 – 1,5 et 3mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 14)

Mott <i>et al.</i> 2010 ³⁰	<u>Prétraitement : Induction du déficit de motivation</u>				<u>Traitement : Contrebalancement du déficit</u>				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	9
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	0,75	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	1,5	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	3	20 min	i.p.	

Tableau 14 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott *et al.* 2010³⁰

- Analyse statistique

Pour chaque test les paramètres relevés sont le nombre de fois où les bras HR et LR sont choisis et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées non orthogonales.

- Résultats sur l'effet du MSX-3 sur les performances motivationnelles des rats ayant reçu de l'halopéridol

L'analyse de variance révèle qu'il existe un effet traitement sur le choix du bras (ANOVA, $p < 0,01$). Ainsi, les rats ayant reçu de l'halopéridol choisissent moins le bras HR que le groupe contrôle acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,01$) et les rats ayant également reçu du MSX-3 choisissent préférentiellement le bras HR par rapport au groupe halopéridol/NaCl (comparaisons planifiées $p < 0,01$). (Figure 15 A, p. 53)

Par ailleurs, l'analyse de variance révèle également un effet traitement sur le temps de latence (ANOVA $p < 0,01$). Ainsi, les rats du groupe halopéridol/NaCl présentent une latence plus importante que ceux du groupe acide tartrique/NaCl (comparaison planifiée, $p < 0,001$) et les rats du groupe MSX-3/halopéridol présentent une diminution dose-dépendante du temps de latence par rapport à ceux du groupe halopéridol/NaCl (comparaisons planifiées : MSX-3 0,75mg/kg : $p < 0,001$; MSX-3 1,5 et 3mg/kg $p < 0,05$). (Figure 15 B)

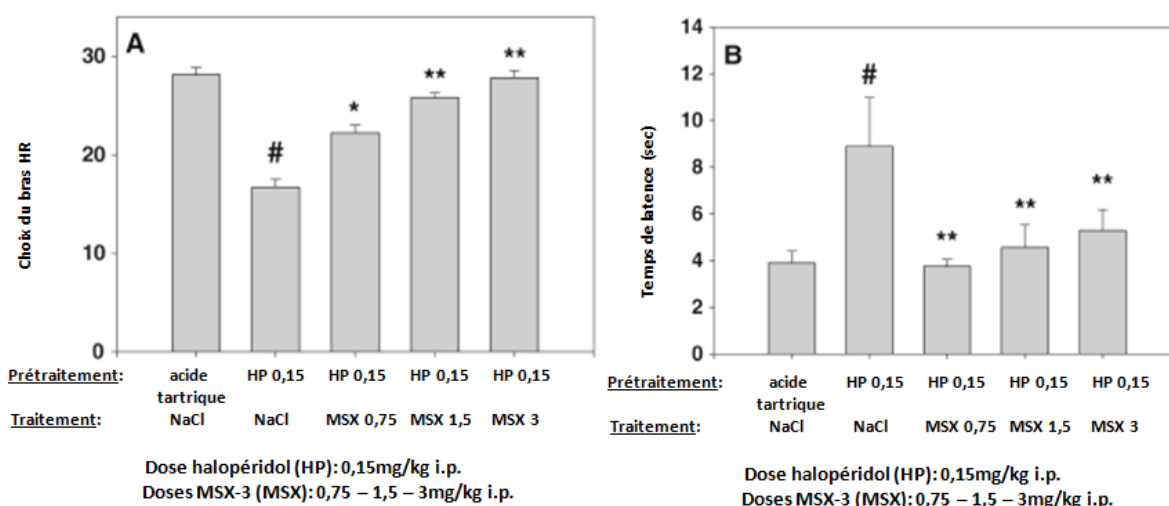


Figure 15 : Influence du MSX-3 (0,75 – 1,5 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR (A) et le temps de latence (B) des rats prétraités par halopéridol 0,15mg/kg en test de labyrinthe en T (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

$p < 0,01$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle acide tartrique/NaCl

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle halopéridol/NaCl

Ainsi, cette étude montre que le MSX-3 (0,75 – 1 – 3mg/kg) est capable de contrebalancer le déficit de motivation induit.

Worden *et al.* ³⁹ ont étudié la capacité du MSX-3 à contrebalancer les effets soit d'un antagoniste des Rc D₁ (SCH-39166 : ecopipam) soit d'un antagoniste des Rc D₂ (eticlopride) au cours du test « concurrent FR5/chow feeding choice ».

- Traitements pharmacologiques

Au cours des 2 études, le MSX-3 est administré aux doses de 0,5 – 1 – 2mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 15, p. 54)

Worden <i>et al.</i> 2009 ³⁹	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	acide tartrique		20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	11
	SCH39166	0,2	20 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	SCH39166	0,2	20 min	i.p.	MSX-3	0,5	20 min	i.p.	
	SCH39166	0,2	20 min	i.p.	MSX-3	1	20 min	i.p.	
	SCH39166	0,2	20 min	i.p.	MSX-3	2	20 min	i.p.	
Etude 2	NaCl		30 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	11
	éticlopride	0.08	30 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	éticlopride	0.08	30 min	i.p.	MSX-3	0,5	20 min	i.p.	
	éticlopride	0.08	30 min	i.p.	MSX-3	1	20 min	i.p.	
	éticlopride	0.08	30 min	i.p.	MSX-3	2	20 min	i.p.	

Tableau 15 : Groupes de traitement selon le protocole de Worden *et al.* 2009³⁹

- Analyse statistique

Les paramètres relevés au cours des tests sont le nombre d'activations du levier pour obtenir de la nourriture hyper glucidique et la quantité de nourriture de laboratoire consommée, analysés par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées non orthogonales.

- Résultats de l'étude 1 : Capacité du MSX-3 à contrebalancer les effets du SCH39166 (antagoniste des Rc D₁)

L'analyse de variance révèle un effet traitement sur le nombre d'activations du levier (ANOVA, $p < 0,001$). Ainsi, l'administration de SCH39166 entraîne une diminution du nombre d'actionnements du levier par rapport au groupe contrôle acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$) et l'administration de MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) améliore légèrement la réduction induite par le SCH39166 par rapport au groupe SCH39166/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$). Cependant, le nombre d'activations du levier obtenu dans les 3 groupes de rats traités par MSX-3 est significativement différent du groupe contrôle acide tartrique/NaCl (test de Tukey, $p < 0,05$). (Figure 16 A, p. 55)

Par ailleurs, l'analyse de variance met également en évidence un effet traitement sur la consommation de nourriture de laboratoire (ANOVA, $p < 0,05$). Plus précisément, les rats ayant reçu du SCH39166 consomment plus de nourriture de laboratoire par rapport au groupe acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,05$) mais aucune dose de MSX-3 ne permet de contrebalancer cet effet. (Figure 16 B, p. 55)

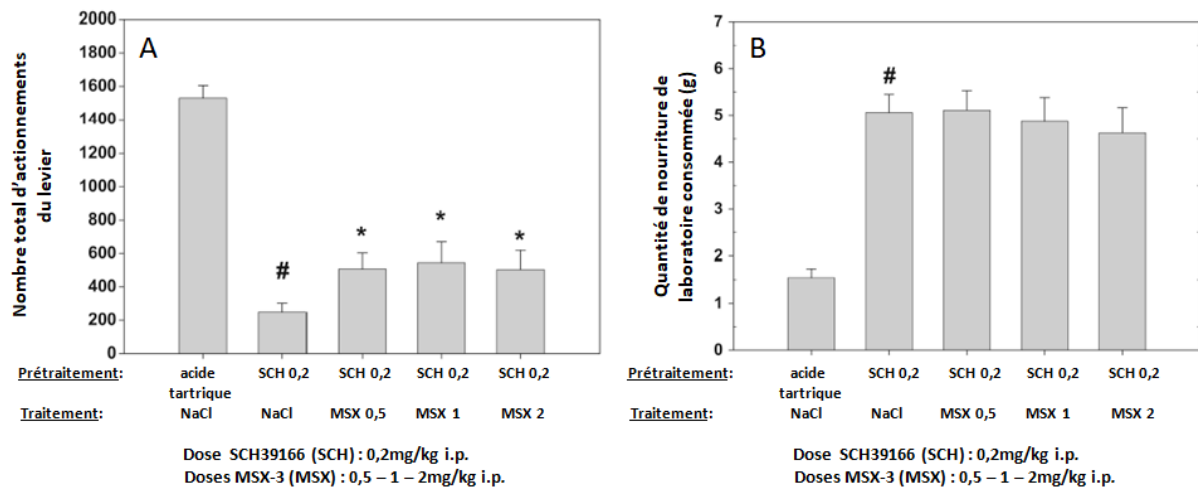


Figure 16 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1- 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) de rats prétraités par SCH39166 0,2mg/kg (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0.01$ valeurs significativement différentes de celles du groupe acide tartrique/NaCl

+ $p < 0.05$ valeurs significativement différentes du groupe SCH39166/NaCl

- Résultats de l'étude 2 : Capacité du MSX-3 à contrebalancer l'effet de l'étilopride (antagoniste des Rc D₂)

L'analyse de variance montre un effet traitement sur le nombre d'actionnements du levier (ANOVA, $p < 0,01$). Ainsi, l'administration d'étilopride entraîne une diminution de l'actionnement du levier par rapport au groupe NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$). De plus, le MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) permet d'augmenter le nombre d'actionnements du levier par rapport au groupe étilopride/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$), et toutes les doses de MSX-3 testées permettent d'obtenir un nombre d'actionnements du levier comparable au groupe NaCl/NaCl (test Tukey). (Figure 17 A, p. 56)

Par ailleurs, l'analyse de variance met en évidence un effet traitement sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée (ANOVA, $p < 0,01$). Ainsi, les rats ayant reçu de l'étilopride consomment une quantité plus importante de nourriture de laboratoire par rapport aux rats du groupe NaCl/NaCl (comparaisons planifiées, $p < 0,01$) et l'administration de MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) permet de réduire cette consommation par rapport au groupe étilopride/NaCl de manière dose-dépendante (comparaisons planifiées, $p < 0,5$ pour 0,5mg/kg, $p < 0,01$ pour 1 et 2mg/kg). De plus les consommations de nourriture de laboratoire des groupes MSX 1 et 2mg/kg ne diffèrent pas du groupe contrôle NaCl/NaCl (Test Tukey). (Figure 17B, p. 56)

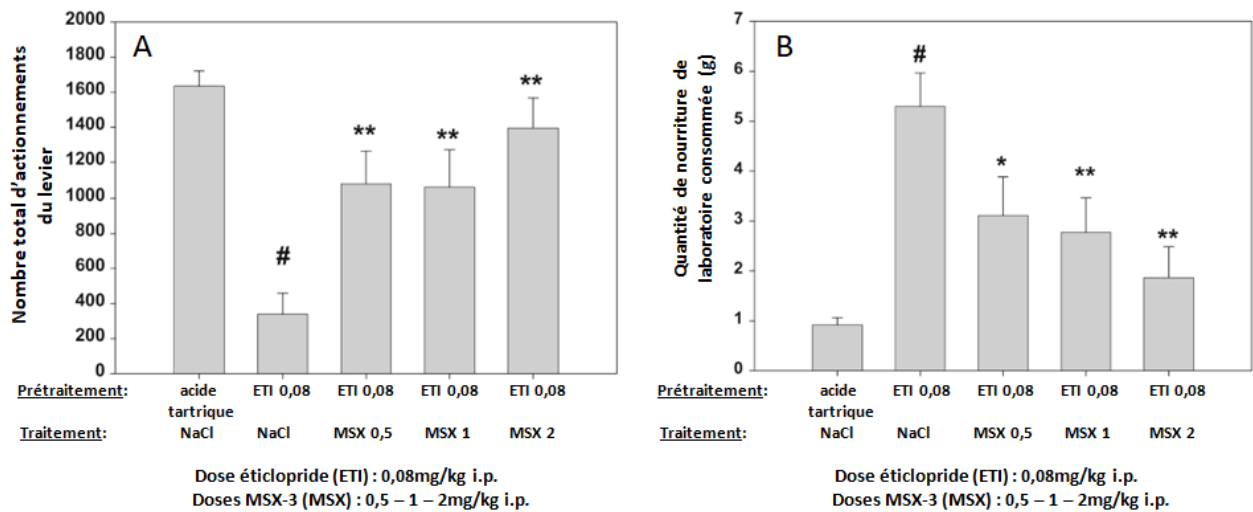


Figure 17 : Influence du MSX-3 (0,5 – 1 – 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier (A) et la quantité de nourriture de laboratoire consommée (B) de rats prétraités par éticlopride 0,08mg/kg (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

$p < 0.01$ valeurs significativement différentes de celles du groupe acide tartrique/NaCl
+ $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ valeurs significativement différentes du groupe SCH39166/NaCl

Les résultats de cette étude révèlent donc que, quelle que soit la molécule induisant le déficit de motivation, le MSX-3 (0,75 – 1,5 – 3mg/kg) peut contrebalancer ce déficit concernant le nombre d'actionnements du levier.

Intérêt du MSX-3, de la théophylline et du CPT en condition de déficit de motivation induit

Enfin, Pardo *et al.*³¹ ont évalué la capacité d'antagonistes des Rc A₂ (avec différents profil de sélectivité) : la théophylline, le CPT (8-cyclopentylthéophylline) et le MSX-3 à contrebalancer l'effet de l'halopéridol (antagoniste des Rc D₂) des souris en test du labyrinthe en T.

- Protocole

Le test est une version adaptée aux souris. Le bras HR du labyrinthe contient 2 boulettes de nourriture et le bras LR en contient 1. La hauteur de la barrière est de 14cm.

- Traitements pharmacologiques

Il est évaluée la capacité de la théophylline (5.0 – 10.0 et 15.0mg/kg), du CPT (3.0 – 6.0 et 9.0mg/kg) et du MSX-3, (1.0 – 2.0 et 3.0mg/kg), à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des souris. (Modalités de traitement : Tableau 16, p. 57)

Pardo et al. 2012 ³¹	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	12
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	théophylline	5.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	théophylline	10.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	théophylline	15.0	20 min	i.p.	
Etude 2	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	10
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	CPT	3.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	CPT	6.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	CPT	9.0	20 min	i.p.	
Etude 3	acide tartrique			i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	8
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	MSX-3	1.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	MSX-3	2.0	20 min	i.p.	
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.	MSX-3	3.0	20 min	i.p.	

Tableau 16 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo et al. 2012 ³¹

- Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'essais (sur 30) pour lesquels le bras HR est choisi et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées et *a posteriori* par le test Tukey. Concernant l'étude 5, les données sont analysées par ANOVA à mesures factorielles.

- Résultats de l'étude 1 : Capacité de la théophylline à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des souris

L'analyse de variance révèle un effet traitement sur le choix du bras HR (ANOVA, $p < 0.01$). Ainsi, les souris ayant reçu de l'halopéridol choisissent significativement moins fréquemment le bras HR par rapport au groupe de souris contrôle (Test Tukey, $p < 0.01$). De plus, l'administration de théophylline (10.0 et 15.0mg/kg) permet de favoriser le choix du bras HR en comparaison au groupe halopéridol/NaCl (Test Tukey, 10.0mg/kg $p < 0.01$ et 15.0mg/kg $p < 0.05$). (Figure 18, p. 58) En revanche, concernant le temps de latence, l'analyse de variance ne montre pas d'effet traitement. (Tableau 17, p. 58)

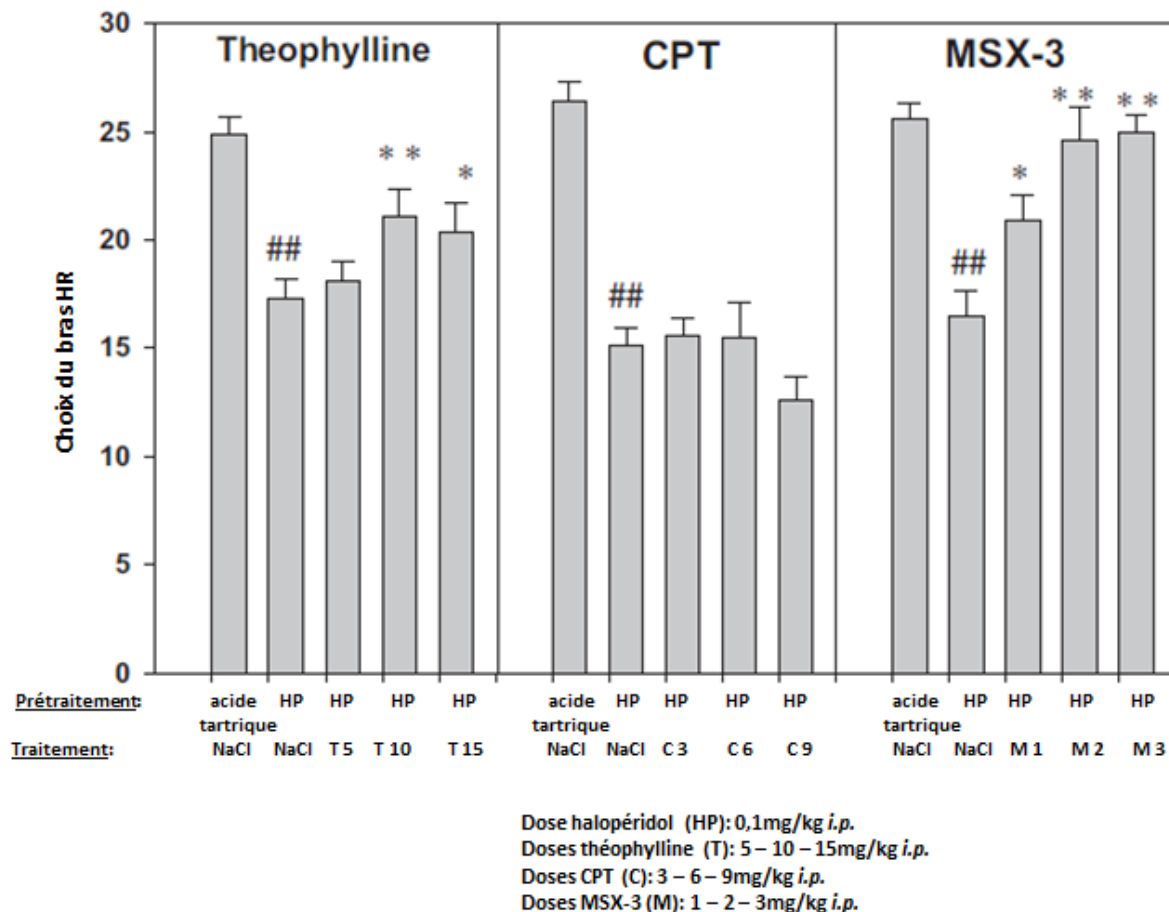


Figure 18 : Influence de la théophylline (5 – 10 – 15mg/kg), du CPT (3- 6 – 9mg/kg) ou du MSX-3 (1 – 2 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR en test de labyrinthe en T chez des souris prétraitées par halopéridol 0,1mg/kg (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

$p < 0.01$ valeurs significativement différentes de celles du groupe acide tartrique/NaCl

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ valeurs significativement différentes du groupe halopéridol/NaCl

Groupes de traitement	Latence (sec)
acide tartrique/NaCl	2,7 +/- 0,2
HP/NaCl	4,0 +/- 0,3
HP/T 5	3,8 +/- 0,6
HP/T 10	3,2 +/- 0,4
HP/T 15	3,6 +/- 0,4

Tableau 17 : Influence de la théophylline, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

Absence de différence significative

- Résultats de l'étude 2 : Capacité du CPT à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des souris

L'analyse de variance met en évidence un effet traitement sur le choix du bras HR (ANOVA, $p < 0.01$). Plus précisément, les souris ayant reçu de l'halopéridol (groupe halopéridol/NaCl)

choisissent moins souvent le bras HR par rapport au groupe contrôle acide tartrique/NaCl (Test Tukey, $p < 0.01$). En revanche, aucune dose de CPT ne permet de contrebalancer ce phénomène. Concernant le temps de latence, l'analyse de variance révèle un effet traitement (ANOVA, $p < 0.05$). (Figure 18, p. 58) Cependant, l'analyse a posteriori révèle que les souris du groupe halopéridol/CPT 9.0mg/kg ont un temps de latence significativement plus élevé que celles du groupe acide tartrique/NaCl (Test Tukey, $p < 0.05$). (Tableau 18)

Groupes de traitement	Latence (sec)
acide tartrique/NaCl	3,4 +/- 0,6
HP/NaCl	6,8 +/- 2,3
HP/C 3	7,8 +/- 2,4
HP/C 6	12 +/- 3,5
HP/C 9	12,1 +/- 3,4 *

Tableau 18 : Influence du CPT, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0,05$ valeurs significativement différentes de celles du groupe acide tartrique/NaCl

- Résultats de l'étude 3 : Capacité du MSX-3 à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des souris

L'analyse de variance montre un effet traitement sur le choix du bras HR (ANOVA, $p < 0.01$). Plus précisément, le groupe halopéridol/NaCl choisit moins souvent le bras HR que le groupe acide tartrique/NaCl (Test Tukey, $p < 0.01$) et l'administration de MSX-3 (1.0 – 2.0 ou 3.0mg/kg) permet d'augmenter la fréquence de choix du bras HR par rapport au groupe contrôle halopéridol/NaCl (Test Tukey, 1mg/kg : $p < 0.05$; 2 et 3mg/kg : $p < 0.01$). (Figure 18, p. 58) En revanche, l'analyse de variance ne montre pas d'effet traitement sur le temps de latence. (Tableau 19)

Groupes de traitement	Latence (sec)
acide tartrique/NaCl	2,4 +/- 0,1
HP/NaCl	3,9 +/- 0,8
HP/M 1	2,9 +/- 0,3
HP/M 2	2,7 +/- 0,3
HP/M 3	2,9 +/- 0,4

Tableau 19 : Influence du MSX-3, sur le temps de latence des souris prétraitées par halopéridol en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

Les résultats de cette étude révèlent donc que la théophylline, antagoniste non sélectif des Rc de l'adénosine, à 10 et 15mg/kg, contrebalance partiellement le déficit de motivation induit par l'halopéridol sur le choix du bras HR. Ensuite, l'antagoniste sélectif des Rc A₁, le CPT, n'entraîne pas de contrebalancement du déficit induit par l'halopéridol, et, au contraire, entraîne une augmentation du temps de latence par rapport au groupe

halopéridol/NaCl. Enfin, l'antagoniste des Rc A₂, le MSX-3 aux doses de 2 et 3mg/kg, permet de contrebalancer l'effet de l'halopéridol sur le choix du bras HR et d'atteindre des seuils similaires à ceux obtenus en conditions basales (groupe NaCl/NaCl). La dose de 1mg/kg de MSX-3, quant à elle, permet de contrebalancer partiellement le déficit induit par l'halopéridol.

Intérêt du MSX-3 en l'absence de déficit de motivation induit

Farrar *et al.*²⁹ ont étudié la capacité de l'antagoniste des Rc de l'Adénosine A₂ (MSX-3 sur les performances des rats en test « concurrent FR5/chow feeding choice ».

Traitements pharmacologiques

Les auteurs évaluent l'influence du MSX-3 (2mg/kg) seul, sur les performances motivationnelles des rats. (Modalités de traitement : Tableau 20)

Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 2					NaCl 0,9%		20 min	i.p.	8
					MSX-3	2	20 min	i.p.	

Tableau 20 : Groupes de traitements dans le protocole de Farrar *et al.* 2007²⁹

Analyse statistique

Le nombre total d'activations du levier et la quantité de nourriture de laboratoire consommée sont analysés par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées et le test Tukey.

Résultats : Influence du MSX-3 seul sur les performances motivationnelles des rats

L'analyse de variance ne met pas en évidence d'effet traitement (MSX-3 2mg/kg) sur le nombre d'actionnements du levier ou la quantité de nourriture de laboratoire consommée (Tableau 21)

Etude 2	Groupe NaCl	Groupe MSX-3 2mg/kg
Nombre d'actionnements du levier	1489,1 +/-74,2	1521,6 +/-59,7
Quantité de nourriture de laboratoire consommée (g)	0,55 +/-0,24	0,56 +/-0,31

Tableau 21 : Influence du MSX-3 seul sur le nombre d'actionnements du levier et sur la quantité de nourriture de laboratoire consommée (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

Absence de différence significative

Les résultats de cette étude montrent qu'administré seul, le MSX-3 (2mg/kg) n'améliore pas les performances des rongeurs par rapport au groupe contrôle NaCl.

Mott *et al.*³⁰ ont évalué l'effet du MSX-3 seul sur les performances des rats en test de labyrinthe en T.

- Traitements pharmacologiques

Le MSX-3 est administré à la dose 3mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 22)

Mott <i>et al.</i> 2010 ³⁰	<u>Prétraitement</u> : Induction du déficit de motivation				<u>Traitement</u> : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
					NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
					MSX-3	3	20 min	i.p.	5

Tableau 22 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott *et al.* 2010³⁰

- Analyse statistique

Pour chaque test les paramètres relevés sont le nombre de fois où les bras HR et LR sont choisis et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées non orthogonales.

- Résultats: Effet du MSX-3 seul sur les performances motivationnelles des rats

L'analyse de variance ne montre aucun effet traitement (MSX-3 3mg/kg) sur le choix du bras ou le temps de latence pour une administration de MSX-3 seul, sans halopéridol. (Tableau 23)

Etude 2.B	Groupe NaCl	Groupe MSX-3 3mg/kg
Choix du bras HR	28.0 +/-0.55	28.6 +/-0.24
Temps de latence	3.67 +/-0.29	3.33 +/-0.24

Tableau 23 : Influence du MSX-3 seul sur le choix du bras HR (franchissement de la barrière) et le temps de latence (sec) des rats en test du labyrinthe en T (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

Intérêt du MSX-3, de la théophylline et du CPT en l'absence de déficit de motivation induit

Pardo *et al.*³¹ ont évalué la capacité du MSX-3 sur les performances motivationnelles des souris en test du labyrinthe en T.

- Protocole

Le test est une version adaptée aux souris. Le bras HR du labyrinthe contient 2 boulettes de nourriture et le bras LR en contient 1. La hauteur de la barrière est de 14cm.

- Traitements pharmacologiques

Le MSX-3 est administré à la dose de 3.0mg/kg) sans déficit préalablement induit. (Modalités de traitement: Tableau 24)

Pardo et al. 2012 ³¹	<u>Prétraitement</u> : Induction du déficit de motivation				<u>Traitement</u> : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
				i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
				i.p.	théophylline	15.0	20 min	i.p.	
				i.p.	CPT	9.0	20 min	i.p.	
				i.p.	MSX-3	3.0	20 min	i.p.	12

Tableau 24 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo et al. 2012³¹

- Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'essais (sur 30) pour lesquels le bras HR est choisi et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées et *a posteriori* par le test Tukey. Concernant l'étude 5, les données sont analysées par ANOVA à mesures factorielles.

- Résultats: Effets de la théophylline, du CPT ou du MSX-3, seul sur les performances motivationnelles des souris

L'analyse de variance met en évidence un effet traitement sur le choix du bras HR (ANOVA, $p < 0.01$) mais dans le sens d'une diminution du choix du bras HR par les souris ayant reçu de la théophylline ou le MSX-3 par rapport au groupe contrôle NaCl (Test Tukey, respectivement $p < 0.05$ et $p < 0.01$). (Tableau 25) L'analyse de variance ne montre pas d'effet traitement sur le temps de latence. (Tableau 26, p. 63)

Molécule	Nombre de choix du bras HR (30 essais)
NaCl	24.2 +/- 0.7
T 15	21.1 +/- 0.9 *
C 9	23.1 +/- 1.0
M 3	20.2 +/- 1.2 **

Tableau 25 : Influence de la théophylline 15mg/kg (T 15), du CPT 9mg/kg (C 9) ou du MSX-3 3mg/kg (M 3) sur le choix du bras HR en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ valeurs significativement différentes de celles du groupe NaCl

Groupes de traitement	Latence (sec)
NaCl	3,0 +/- 0,6
T 15	2,4 +/- 0,3
C 9	3,2 +/- 0,5
M 3	2,3 +/- 0,2

Tableau 26 : Influence de la théophylline 15mg/kg (T 15), du CPT 9mg/kg (C 9) ou du MSX-3 3mg/kg (M 3) sur le temps de latence des souris en test de labyrinthe en T (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

Les résultats de cette étude montrent qu'en l'absence de déficit motivationnel induit par l'halopéridol, l'administration de théophylline 15mg/kg, CPT 9mg/kg ou MSX-3 3mg/kg, n'entraîne pas d'amélioration des performances des souris, et à l'inverse, dans le cas de la théophylline et du MSX-3, elles sont inférieures à celles du groupe NaCl.

Effet de l'halopéridol sur des souris wild type et knock-out pour les Rc A₂

Enfin, Pardo *et al.*³¹ ont évalué l'effet de l'halopéridol sur des souris wild type et knock-out pour les Rc A₂ en test du labyrinthe en T.

- Protocole

Le test est une version adaptée aux souris. Le bras HR du labyrinthe contient 2 boulettes de nourriture et le bras LR en contient 1. La hauteur de la barrière est de 14cm.

- Traitements pharmacologiques

Il est étudié l'effet de l'administration d'halopéridol (0.05 ou 0.1mg/kg) sur les performances de souris « Knock-Out, KO », génétiquement dépourvues de Rc A₂ (A_{2A}R KO) *versus* des souris contrôle « Wild-Type, WT ». (Tableau 27)

Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹	Prétraitement : Induction du déficit de motivation				Traitement : Contrebalancement du déficit				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
	acide tartrique		50 min	i.p.					7 KO
	acide tartrique		50 min	i.p.					9 WT
	halopéridol	0.05	50 min	i.p.					7 KO
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.					7 KO
	halopéridol	0.05	50 min	i.p.					9 WT
	halopéridol	0.1	50 min	i.p.					9WT

Tableau 27 : Groupes de traitement selon le protocole de Pardo *et al.* 2012³¹

- Analyse statistique

Les paramètres relevés sont le nombre d'essais (sur 30) pour lesquels le bras HR est choisi et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées et *a posteriori* par le test Tukey. Concernant l'étude 5, les données sont analysées par ANOVA à mesures factorielles.

- Résultats : Effet de l'halopéridol sur des souris WT et des souris A_{2A}R KO

L'analyse de variance ne montre pas d'effet groupe sur le choix du bras HR entre les groupes de souris WT et A_{2A}R KO, mais un effet traitement (ANOVA, $p < 0.01$) et une interaction entre les groupes et le traitement (ANOVA, $p < 0.01$). Dans le groupe de souris WT, l'analyse *a posteriori* révèle, comme attendu, que le choix du bras HR est moins fréquent chez les souris ayant reçu de 0.05 ou 0.1mg/kg d'halopéridol que celles du groupe NaCl (Test Tukey, $p < 0.01$ pour les 0.05 et 0.1mg/kg). En revanche, au sein du groupe de souris A_{2A}R KO, quelle que soit la dose d'halopéridol, l'analyse *a posteriori* ne montre pas de différence significative avec le groupe NaCl. Concernant le temps de latence, l'analyse de variance révèle un effet traitement (ANOVA, $p < 0.05$) mais ni d'effet groupe ni d'interaction groupe x traitement. (Figure 19)

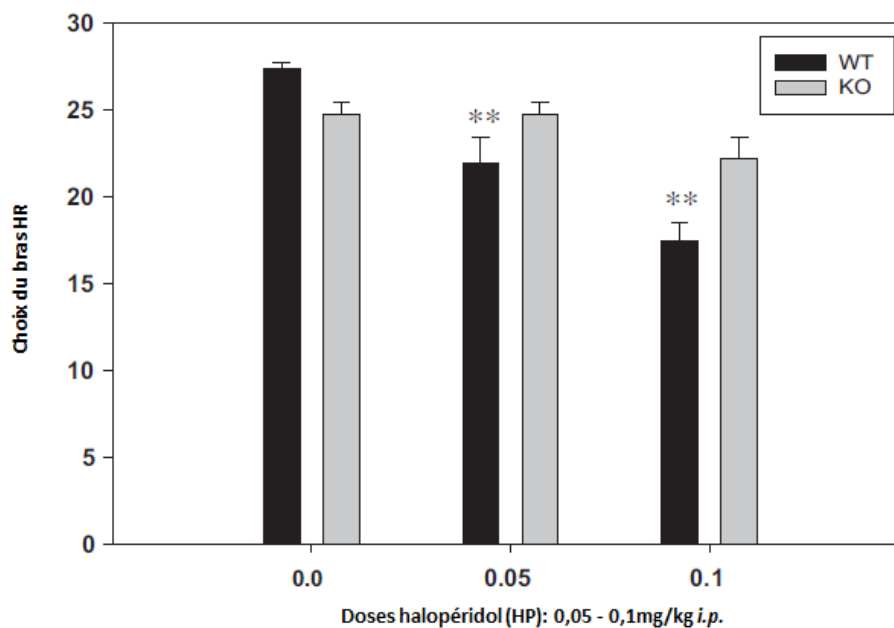


Figure 19 : Influence de l'halopéridol (0,05 – 0,1mg/kg) sur le choix du bras HR par des souris WT ou des souris A_{2A}R KO en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

** $p < 0.01$ valeurs significativement différentes de celles du groupe NaCl

Cette dernière étude montre que l'halopéridol n'entraîne pas de déficit motivationnel (choix sur bras HR) sur les souris A_{2A}R KO. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène, la déplétion des Rc striataux A_{2A} pourrait altérer le fonctionnement des Rc D₂

ou favoriser la compétition entre la dopamine et l'halopéridol pour se fixer sur les Rc dopaminergiques.

Intérêt du DPCPX en présence et en l'absence de déficit de motivation

Mott *et al.* ³⁰ se sont intéressés à la capacité du DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine) (antagoniste des Rc A₁) à contrebalancer les effets de l'halopéridol sur les performances des rats en test de labyrinthe en T.

- Traitements pharmacologiques

Le DPCPX est administré à la dose de 0,75mg/kg aux rats auxquels il est induit un déficit de motivation. (Modalités de traitement: Tableau 28)

Mott <i>et al.</i> 2010 ³⁰	<u>Prétraitement : Induction du déficit de motivation</u>				<u>Traitement : Contrebalancement du déficit</u>				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1.A	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	9
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	0,75	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	1,5	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	MSX-3	3	20 min	i.p.	
Etude 1.B					NaCl		20 min	i.p.	5
					MSX-3	3	20 min	i.p.	
Etude 2.A	acide tartrique		50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	6
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	NaCl 0,9%		20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	DPCPX	0,75	20 min	i.p.	
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	DPCPX	1,5	20 min	i.p.	6
	halopéridol	0,15	50 min	i.p.	DPCPX	3	20 min	i.p.	6
Etude 2.B					NaCl 0,9%		20 min	i.p.	6
					DPCPX	3	20 min	i.p.	6

Tableau 28 : Groupes de traitement pour l'étude de Mott *et al.* 2010 ³⁰

- Analyse statistique

Pour chaque test les paramètres relevés sont le nombre de fois où les bras HR et LR sont choisis et le temps de latence. Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées. Les analyses *a posteriori* sont réalisées par comparaisons planifiées non orthogonales.

- Résultats : Effet du DPCPX co-administré avec de l'halopéridol ou seul sur les performances motivationnelles des rats

L'analyse de variance montre un effet traitement sur le choix du bras HR (ANOVA, $p < 0,01$) et sur la latence (ANOVA, $p < 0,05$). En effet, les rats du groupe halopéridol/NaCl choisissent moins fréquemment le bras HR (comparaisons planifiées, $p < 0,01$) et tendent à avoir une latence plus importante par rapport à ceux du groupe acide tartrique/NaCl (comparaisons planifiées, $p = 0,065$). En revanche, il n'est pas mis en évidence d'effet bénéfique du DPCPX sur la motivation des rats (absence d'augmentation du choix du bras HR et absence de réduction du temps de latence). Pour la dose de 3mg/kg de DPCPX, le choix du bras HR est significativement plus faible (comparaisons planifiées $p < 0,01$) et le temps de latence significativement plus élevé que le groupe halopéridol/NaCl (comparaisons planifiées non orthogonales, $p < 0,05$). (Figure 20 A et B)

Enfin, l'analyse de variance ne montre pas d'effet du DPXPC sur le choix du bras ou la latence en l'absence de co-administration d'halopéridol. (Tableau 29)

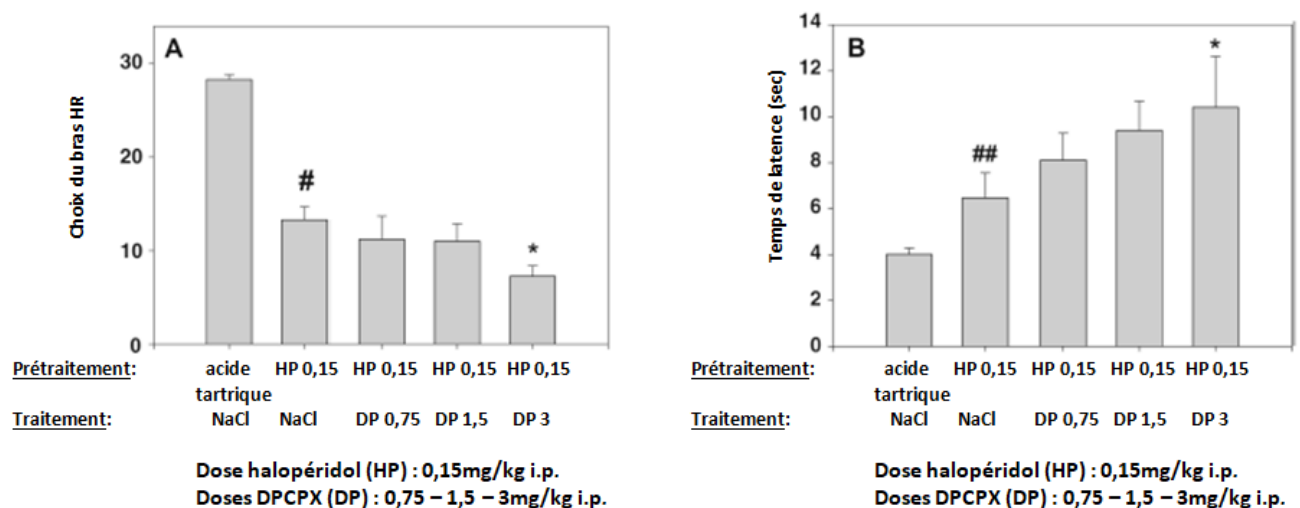


Figure 20 : Influence du DPCPX (0,75 – 1,5 – 3mg/kg) sur le choix du bras HR (A) et le temps de latence (B) des rats prétraités par halopéridol 0,15mg/kg en test de labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

A. # $p < 0,01$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle acide tartrique/NaCl

* $p < 0,05$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle halopéridol/NaCl

B.# # $p < 0,05$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle acide tartrique/NaCl

* $p < 0,05$ valeurs significativement différentes du groupe contrôle halopéridol/NaCl

Etude 3.B	Groupe NaCl	Groupe DPCPX 3mg/kg
Nombre de franchissement de la barrière	22.5 +/-2.0	17.2 +/-3.5
Temps de latence	4.26 +/-0.66	5.52 +/-0.97

Tableau 29 : Influence du DPCPX seul sur le choix du bras HD (franchissement de la barrière) et le temps de latence (sec) des rats en test du labyrinthe en T (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

Absence de différence significative

Les résultats de cette étude montrent que, quelle que soit la dose testée de DPCPX, les performances motivationnelles des rats ayant reçu de l'halopéridol ne sont pas améliorées.

3.1.4. Approche spécifique aux symptômes négatifs de la schizophrénie (NSS : « Negative Symptoms of Schizophrenia »)

L'objectif est d'utiliser des tests comportementaux permettant de faire le parallèle avec les manifestations comportementales liées aux NSS chez l'Homme. Ainsi, l'activité de construction du nid et les interactions sociales (à type de reniflements, toilettage, enfouissement et amasement) peuvent être considérées chez les rongeurs comme actes de la vie quotidienne, qui, dans la schizophrénie, sont altérés et pouvant laisser place à la négligence corporelle et au repli social.

3.1.4.1. Test de construction du nid

Un igloo en plastique et un morceau de ouate destiné à la construction du nid sont placés dans la cage des rongeurs. Toutes les heures, la construction du nid est évaluée au moyen du score NIS (« Nesting Index Score ») selon 2 critères : le degré de déchiquetage du bloc de matériau (score de 1 à 5) et le recouvrement des 3 entrées de l'igloo (score de 1 à 3). A chaque point de contrôle, les 2 scores sont additionnés pour obtenir un score total sur 8⁴⁰.

3.1.4.2. Test d'interaction sociale

Deux souris qui ne se connaissaient pas, sont placées dans la même cage durant 10 min. Les comportements relatifs à une interaction sociale des souris sont relevés : reniflements, toilettage, poursuite et autres contacts directs. Les comportements agressifs ne sont pas enregistrés.

Influence de l'association d'agoniste de Rc nicotiques $\alpha 7$ ($\alpha 7$)(EVP-6124 et TC-5619) à la rispéridone

A l'aide du test de construction de nid et du test d'interaction sociale, Pedersen *et al.*⁴⁰ ont étudié la capacité du EVP-6124 (agoniste partiel des Rc $\alpha 7$), du TC-5619 (agoniste des Rc $\alpha 7$) associés à la rispéridone (antagoniste des Rc D_2) à contrebalancer des comportements proches des NSS. Une administration chronique de PCD (phencyclidine) est réalisée une fois par jour aux souris pendant 14 jours afin de mimer les NSS.

- Traitements pharmacologiques

Les tests comportementaux sont réalisés entre 8 et 14 jours après la dernière dose de PCD reçue. L'EVP-6124 et TC-5619 sont administrés aux doses de 0,3 et 1mg/kg, par voie orale,

1h avant les tests et la rispéridone aux doses de 0,1 et 0,3mg/kg. Le véhicule utilisé pour l'EVP-6124 est la cyclodextrine, et pour le TC-5619 et la rispéridone, le NaCl. (Modalités de traitement : Tableau 30)

Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰	Prétraitement : Induction de symptômes proche de la schizophrénie				Traitement : Contrebalancement des symptômes				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1	NaCl 0,9%		8-14j	s.c.	cyclodextrine		1h	<i>p.o</i>	10-12
	PCD	14	8-14j	s.c.	cyclodextrine		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	EVP-6124	0,3	1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	EVP-6124	1	1h	<i>p.o</i>	
	NaCl 0,9%		8-14j	s.c.	EVP-6124	1	1h	<i>p.o</i>	
Etude 2	NaCl		8-14j	s.c.	NaCl 0,9%		1h	<i>p.o</i>	9-12
	PCD	14	8-14j	s.c.	NaCl 0,9%		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	TC-5619	0,3	1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	TC-5619	1	1h	<i>p.o</i>	
	NaCl 0,9%		8-14j	s.c.	TC-5619	1	1h	<i>p.o</i>	
Etude 3	NaCl 0,9%		8-14j	s.c.	NaCl 0,9%		1h	<i>p.o</i>	11-12
	PCD	14	8-14j	s.c.	NaCl 0,9%		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	rispéridone	0,1	1h	<i>p.o</i>	
	PCD	14	8-14j	s.c.	rispéridone	0,3	1h	<i>p.o</i>	

Tableau 30 : Groupes de traitement selon le protocole de Pedersen *et al.* 2014⁴⁰ (*p.o.* = *per os*)

- Analyse statistique

Pour le test de construction du nid, les scores sont analysés par analyse de variance unilatérale de Kruskal-Wallis suivie de comparaisons multiples *versus* le groupe PCD/véhicule (méthode Dunn's). Pour le test d'interaction sociale, les données regroupées en « temps d'interaction sociale » sont analysées par ANOVA puis par la méthode LSD Fisher.

- Résultats de l'étude 1 (test de construction de nid) : Capacité de l'EVP-6124, du TC-5619 et de la rispéridone à améliorer les symptômes à type de NSS induits par le PCD

Dans l'étude évaluant l'efficacité de l'EVP-6124 et celle évaluant l'efficacité du TC-5619, le score total moyen de construction du nid (entre le 2^e et la 8^e heure) est significativement plus faible dans les groupes PCD/véhicule que véhicule/véhicule ($p < 0,05$). L'administration d'EVP-6124 (0,3 et 1mg/kg) et du TC-5619 (0,3 et 1mg/kg) entraîne une amélioration de ce score ($p < 0,05$ pour les 4 groupes) (Figure 21. A et B, p. 69).

Concernant l'étude de l'EVP-6124, le découpage de l'analyse heure par heure, montre une réduction du score de construction par le PCD de la 2^e à la 8^e heure ($p < 0,05$). En revanche, bien que l'EVP-6124 entraîne une augmentation de ce score, l'effet n'est pas significatif (Figure 21. C, p. 69).

Concernant l'étude du TC-5619, le découpage de l'analyse heure par heure montre également une réduction du score de construction du nid suite à l'administration du PCD ($p < 0,05$). De plus, cette analyse révèle une amélioration significative de ce score par le TC-5619 1mg/kg de la 4^e à la 8^e heure ($p < 0,05$) (Figure 21. D).

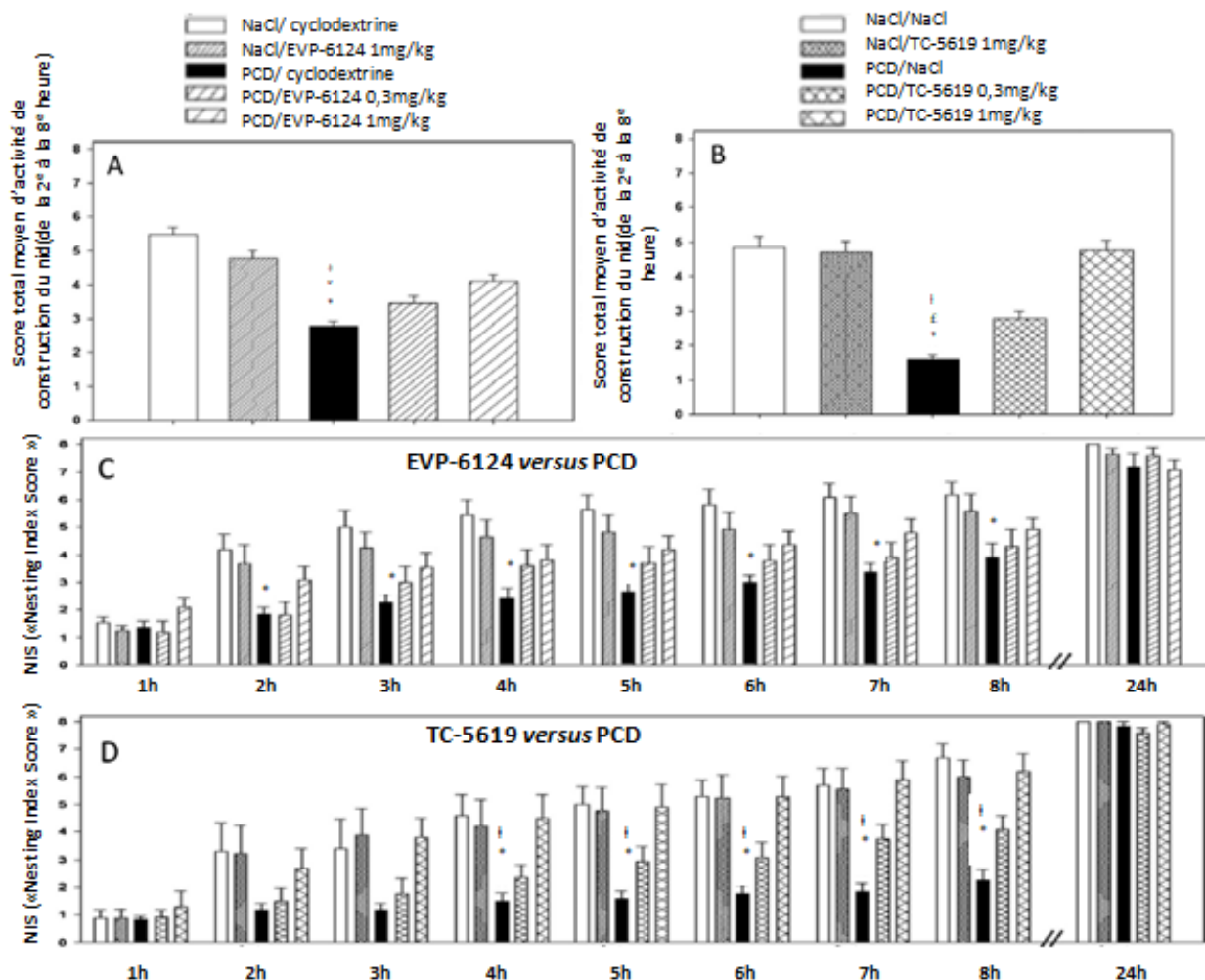


Figure 21 : A. Influence de l'EVP-6124 (0,3 – 1mg/kg) sur le score total d'évaluation de la construction du nid (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type pour A, B,C et D*)

* différence significative versus le groupe NaCl/véhicule

° différence significative versus le groupe EVP-6124 0,3mg/kg

+ différence significative versus le groupe EVP-6124 1mg/kg

B. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid

* différence significative versus le groupe NaCl/véhicule

£ différence significative versus le groupe TC-5619 0,3mg/kg

‡ différence significative versus le groupe TC-5619 1mg/kg

C. Influence de l'EVP-6124 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid

* différence significative versus le groupe NaCl/véhicule

D. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid

* différence significative versus le groupe NaCl/véhicule

‡ différence significative versus le groupe TC-5619 1mg/kg

Concernant l'étude de la rispéridone, il s'avère que la dose de 0,3mg/kg est trop sédatrice (données non présentées). Le score total moyen de construction du nid (entre le 2^e et la 8^e heure) est significativement plus faible dans les groupes PCD/véhicule que véhicule/véhicule ($p < 0,05$). (Figure 22 A)

Le découpage de l'analyse heure par heure, montre également une réduction du score de construction du nid suite à l'administration du PCD ($p < 0,05$). Cependant, l'administration de rispéridone 0,1mg/kg ne permet pas d'améliorer le score de construction du nid, quelle que soit l'heure évaluée. (Figure 22 B)

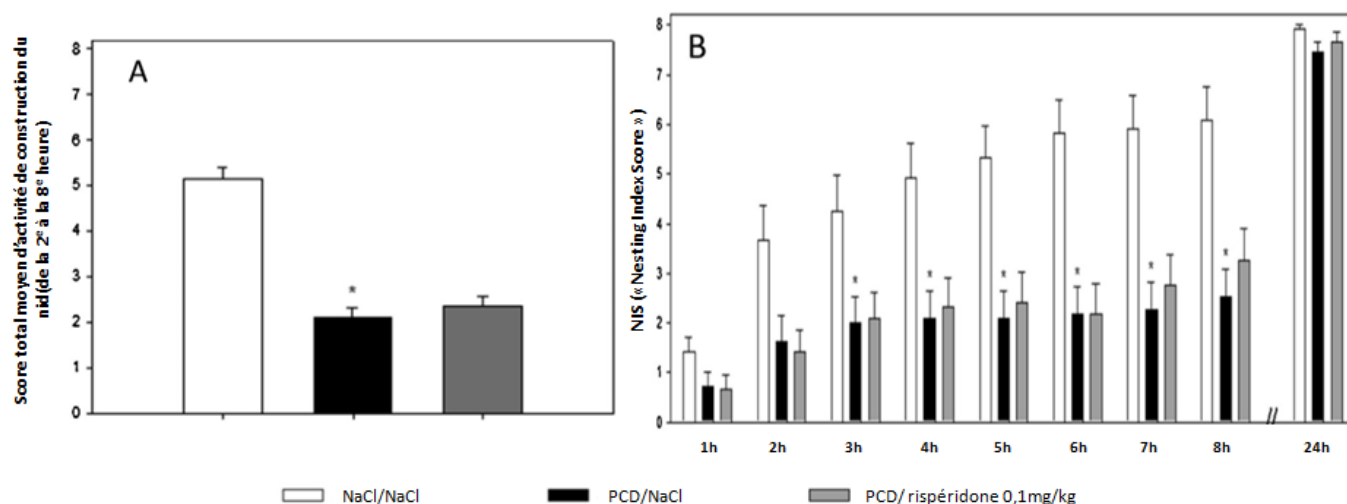


Figure 22 : A. Influence de la rispéridone (0,1mg/kg) sur le score total d'évaluation de la construction du nid (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

* différence significative versus le groupe NaCl/NaCl

B. Influence du TC-5619 (0,3 – 1mg/kg) sur le NIS (entre la 2^e et la 8^e heure) en test de construction de nid (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

* différence significative versus le groupe NaCl/NaCl

- Résultats de l'étude 2 (test d'interaction sociale) : Capacité de l'EVP-6124, du TC-5619 et de la rispéridone à améliorer les symptômes à type de NSS induits par le PCD

Les doses choisies pour ce test découlent des résultats de l'étude 1. Ainsi, l'EVP-6124 et le TC-5619 ont été administrés uniquement à la dose de 1mg/kg. L'analyse de variance révèle un effet groupe (ANOVA, $p < 0,001$). Ainsi, l'administration chronique de PCD entraîne une diminution des interactions sociales par rapport aux groupes véhicule/véhicule ($p < 0,001$). Administrés seuls, l'EVP-6124 et le TC-5619 n'améliorent pas les scores d'interaction sociale par rapport aux groupes véhicule/véhicule. En revanche, les souris ayant reçu une administration chronique (14j) de PCD ont leur temps d'interaction sociale augmenté par 1mg/kg d'EVP-6124 ou de TC-5619 par rapport au groupe PCD/véhicule (respectivement, $p < 0,003$ et $p < 0,001$). (Figure 23, p. 71)

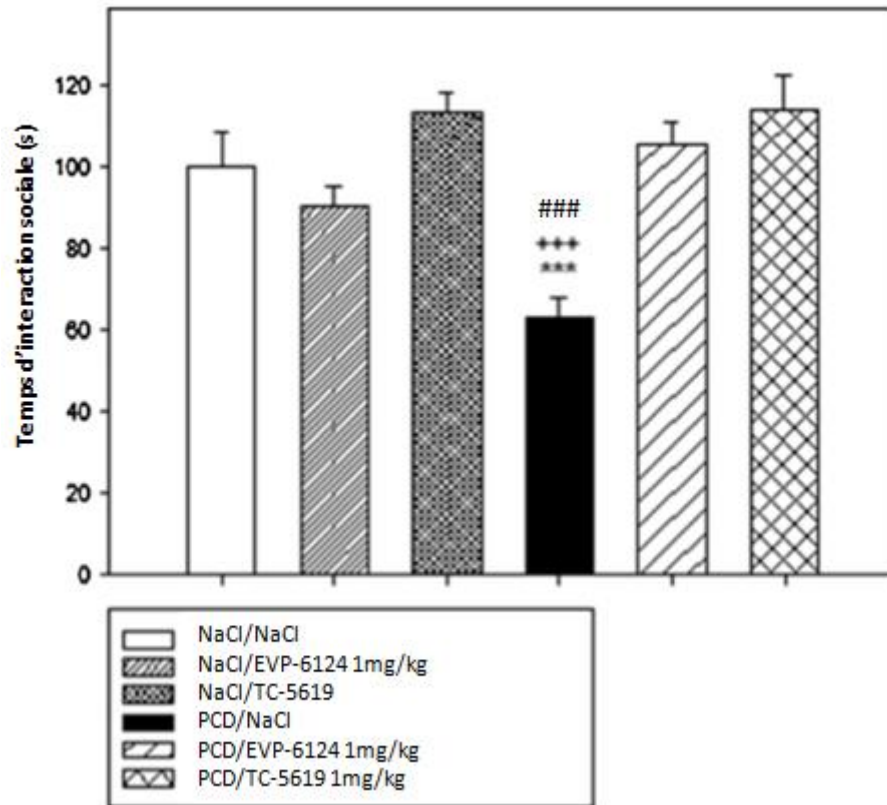


Figure 23: Influence de l'EVP-6124 (1mg/kg) et du TC-5619 (1mg/kg) sur le test d'interaction sociale (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

*** $p < 0,001$ versus le groupe NaCl/NaCl

+++ $p < 0,003$ versus le groupe PCD/EVP-6124

$p < 0,001$ versus le groupe TC-5619

Concernant l'étude relative à la rispéridone, l'analyse de variance révèle un effet groupe (ANOVA, $p < 0,001$). L'administration chronique de PCD entraîne une réduction des interactions sociales par rapport aux groupes véhicule/véhicule ($p < 0,001$) mais les interactions sociales du groupe PCD/rispéridone sont également réduites par rapport aux groupes véhicule/véhicule ($p < 0,001$). La rispéridone n'a pas permis de favoriser les interactions sociales des souris ayant reçu du PCD. (Figure 24, p. 72)

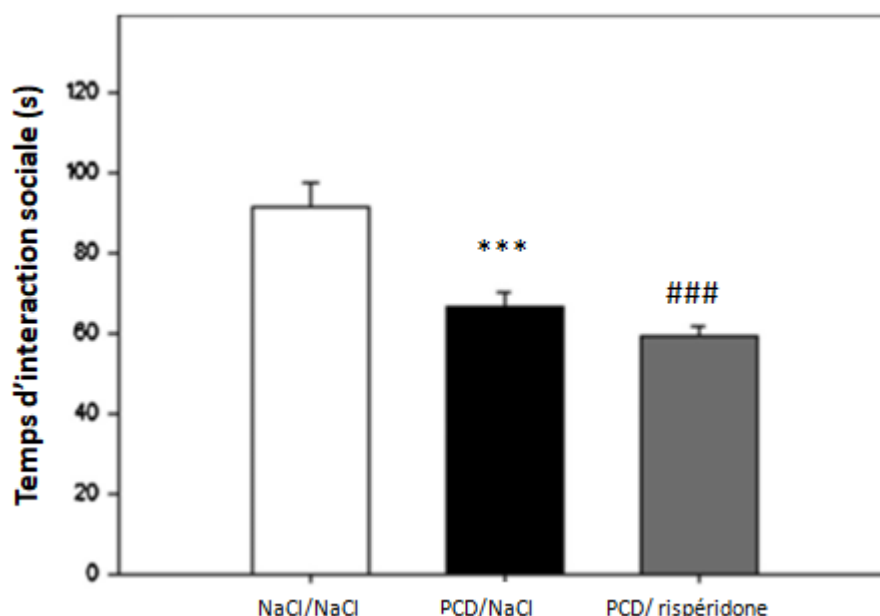


Figure 24 : Influence de la rispéridone 0,1mg/kg en test d'interaction sociale (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

*** $p < 0,001$ PCD/NaCl versus le groupe NaCl/NaCl

$p < 0,001$ PCD/rispéridone versus le groupe NaCl/NaCl

Les données de ces études révèlent que l'administration de l'EVP-6124 et TC-5619 à la dose 1mg/kg entraîne une amélioration de ces comportements proches des NSS, pharmacologiquement induits par le PCD. L'administration d'EVP-6124 et TC-5619 sans administration au préalable de PCD n'entraîne pas d'amélioration des performances par rapport aux groupes véhicule/véhicule.

Influence de l'association d'antidépresseurs (mirtazapine, escitalopram) à la rispéridone

Kamińska *et al.* 2015⁴¹ ont évalué l'effet de l'association de la rispéridone à l'escitalopram ou à la mirtazapine en test d'interaction sociale chez des rats ayant préalablement reçu du MK-801.

Traitements pharmacologiques

Une injection de MK-801 est réalisée aux rats avant le test dans l'objectif d'induire un déficit d'interaction sociale. Ensuite, sont administrés soit la mirtazapine (2,5 ou 5mg/kg) soit l'escitalopram (2,5 – 5 ou 10mg/kg, i.p) soit de la rispéridone (0,01 ou 0,1mg/kg), soit l'association de rispéridone/mirtazapine soit rispéridone/escitalopram. ([Tableau 31](#), p. 73)

Kamińska <i>et al.</i> 2015 ⁴¹	Prétraitement : Induction de symptômes proche de la schizophrénie				Traitement : Contrebalancement des symptômes				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Etude 1.A	NaCl 0,9%		4h	s.c.	acide tartrique		30 min	i.p.	12
	MK-801	0,1	4h	s.c.	acide tartrique		30 min	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone	0,01	30 min	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone	0,1	30 min	i.p.	
	NaCl 0,9%		4h	s.c.	acide tartrique		1h	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	mirtazapine	2,5	1h	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	mirtazapine	5	1h	i.p.	
Etude 1.B	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone + mirtazapine	0,01 2,5	30 min 1h	i.p.	12
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone + mirtazapine	0,01 5	30 min 1h	i.p.	
Etude 1.C					rispéridone	0,01	30 min	i.p.	6
					rispéridone	0,1	30 min	i.p.	
					mirtazapine	2,5	1h	i.p.	
					mirtazapine	5	1h	i.p.	
					mirtazapine	10	1h	i.p.	
Etude 2.A	NaCl 0,9%		4h	s.c.	acide tartrique		30 min	i.p.	12
	MK-801	0,1	4h	s.c.	acide tartrique		30 min	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone	0,01	30 min	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone	0,1	30 min	i.p.	
	NaCl 0,9%				acide tartrique		1h	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	escitalopram	2,5	1h	i.p.	
	MK-801	0,1	4h	s.c.	escitalopram	5	1h	i.p.	
Etude 2.B	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone + escitalopram	0,01 2,5	30 min 1h	i.p.	12
	MK-801	0,1	4h	s.c.	rispéridone + escitalopram	0,01 5	30 min 1h	i.p.	
Etude 2.C					rispéridone	0,01	30 min	i.p.	6
					rispéridone	0,1	30 min	i.p.	
					escitalopram	2,5	1h	i.p.	
					escitalopram	5	1h	i.p.	
					escitalopram	10	1h	i.p.	

Tableau 31 : Groupes de traitements selon le protocole de Kamińska *et al.* 2015⁴¹

- Analyse statistique

Le temps d'interaction sociale est comptabilisé (reniflement, investigation génitale, poursuite, attaque) et analysé par ANOVA puis par le test de Dunnett's.

- Résultats de l'étude 1 : Influence de l'association rispéridone/mirtazapine

L'analyse des résultats confirme que le MK-801 entraîne une réduction des interactions sociales (en termes de nombre d'épisodes et de temps) par rapport au groupe contrôle NaCl ($p < 0,001$).

Ensuite, l'administration de rispéridone 0,1mg/kg permet d'augmenter les interactions sociales du groupe MK/rispéridone par rapport au groupe MK-801/acide tartrique ($p < 0,001$). En revanche, l'administration de rispéridone seule 0,01mg/kg ne permet pas d'améliorer les performances des rats.

Par ailleurs, l'administration de mirtazapine (2,5 ou 5mg/kg) ne permet pas d'améliorer les interactions sociales des rats du groupe MK-801/mirtazapine par rapport au groupe MK-801/acide tartrique.

Cependant, l'administration de rispéridone 0,01mg/kg associée à de la mirtazapine 2,5 ou 5mg/kg permet d'augmenter les interactions sociales par rapport aux groupes MK-801 seul ou MK-801/rispéridone et MK-801/mirtazapine ($p < 0,001$). L'association de rispéridone 0,01mg/kg à la mirtazapine 2,5 ou 5mg/kg permet de contrebalancer le déficit d'interactions sociales induit par le MK-801. (Figure 25)

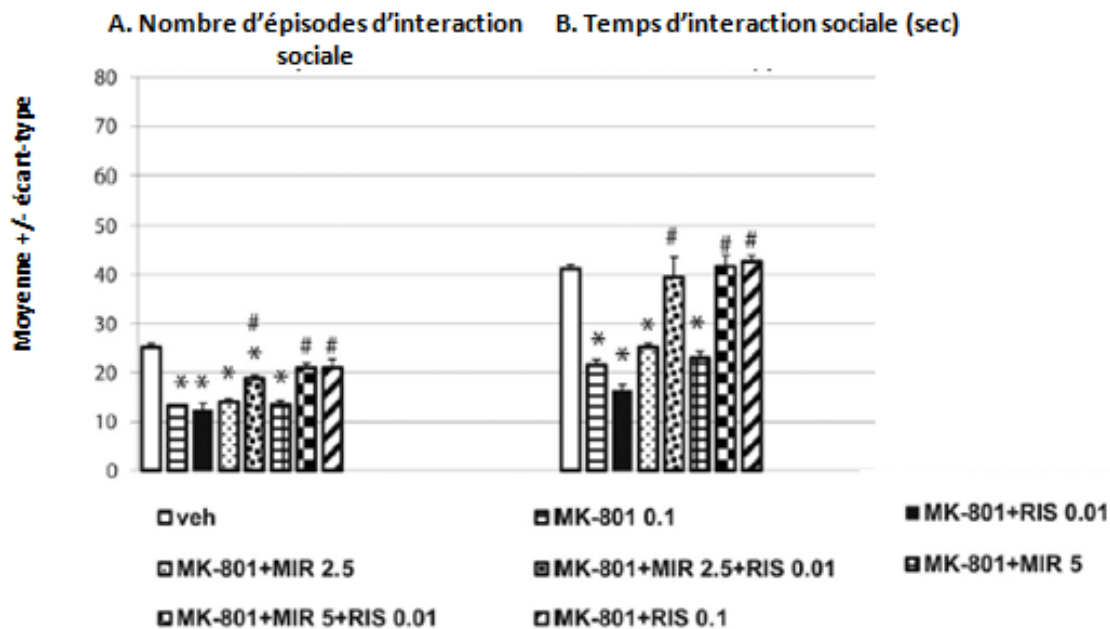


Figure 25 : Influence de la mirtazapine (2.5 – 5mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) (seuls ou associés) sur les interactions sociales (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) de rats ayant reçu du MK-801 afin d'induire un déficit d'interaction sociale (veh= véhicule, MIR= mirtazapine, RIS= rispéridone, doses en mg/kg) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0.001$ versus le groupe contrôle NaCl

$p < 0.001$ versus les groupes MK-801 et MK-801 + MIR ou MK-801 + RIS

Par ailleurs, sans administration préalable de MK-801, seule la mirtazapine 10mg/kg et la rispéridone 0,1mg/kg permettent de favoriser les interactions sociales par rapport aux groupes contrôles ($p < 0,001$), mettant en évidence un effet dose. (Figure 26)

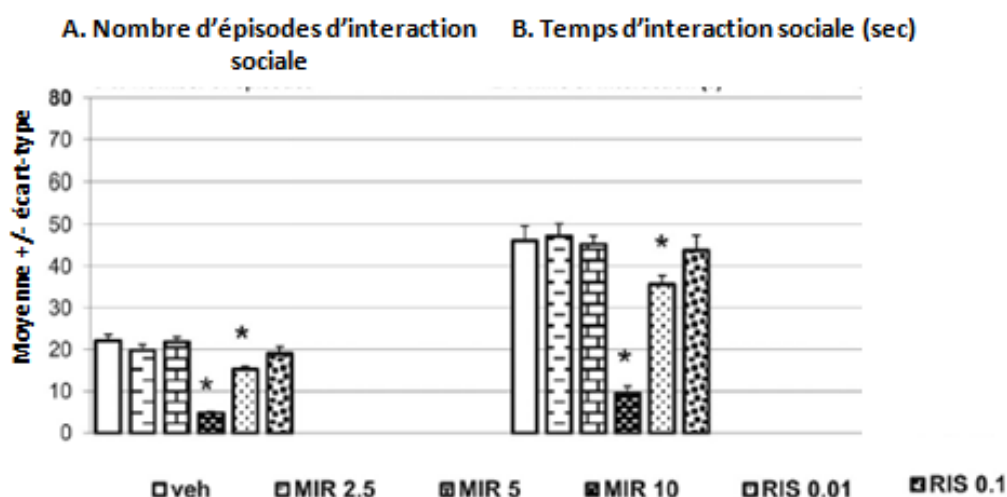


Figure 26 : Influence de la mirtazapine (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) administrés seuls et sans administration de MK-801, sur les interactions sociales des rats (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) (veh= véhicule, MIR= mirtazapine, RIS= rispéridone, doses en mg/kg) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0.001$ versus le groupe contrôle NaCl

- Résultats de l'étude 2 : Influence de l'association rispéridone/escitalopram

Comme recherché, l'administration de MK-801 a également entraîné une réduction des interactions sociales par rapport au groupe contrôle NaCl/NaCl ($p < 0,01$). L'administration seule d'escitalopram 2,5 ou 5mg/kg, ou de rispéridone 0,01mg/kg ne permet pas de favoriser les interactions sociales par rapport au groupe contrôle MK-801 seul. Cependant, l'administration de rispéridone 0,01mg/kg associée à l'escitalopram 5mg/kg permet d'augmenter les interactions sociales par rapport au groupe contrôle MK-801 seul ou MK-801/escitalopram et MK-801/rispéridone ($p < 0,01$). L'association de rispéridone 0,01mg/kg et d'escitalopram 10mg/kg permet également d'améliorer les interactions sociales en terme de temps ($p < 0,01$). (Figure 27, p. 76)

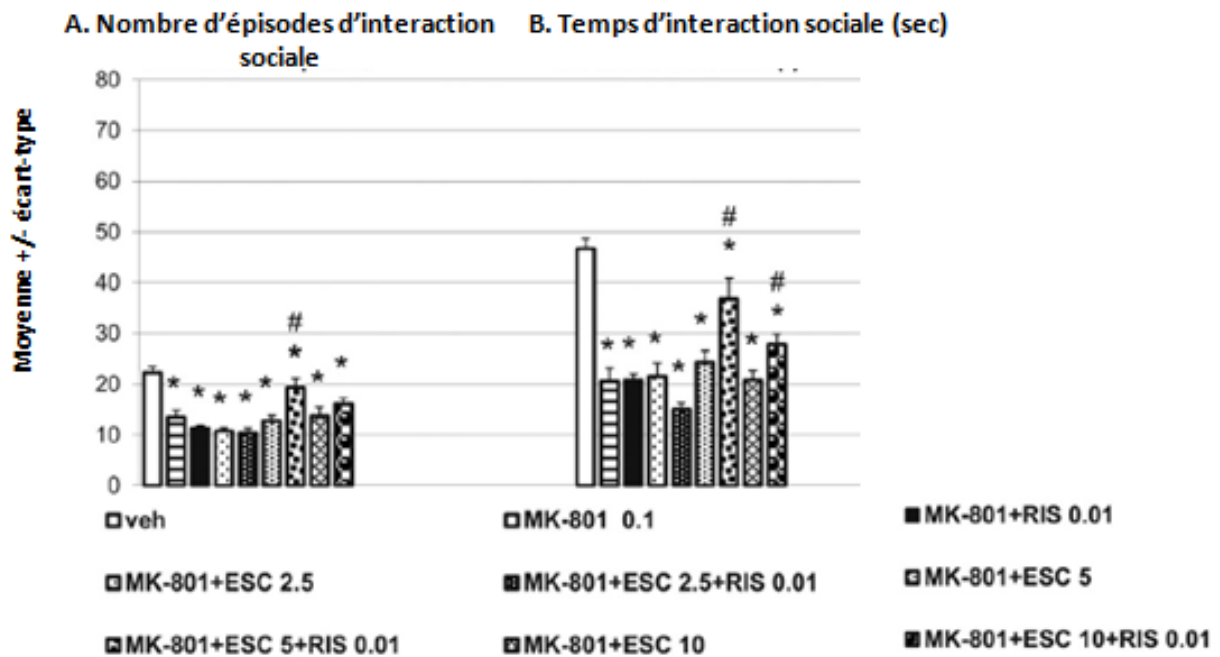


Figure 27 : Influence de l'escitalopram (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.01mg/kg) (seuls ou associés) sur les interactions sociales (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) de rats ayant reçu du MK-801 afin d'induire un déficit d'interaction sociale (veh=véhicule, ESC= escitalopram, RIS= rispéridone, doses en mg/kg) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0.001$ versus le groupe contrôle NaCl ; # $p < 0.001$ versus les groupes MK-801 et MK-801 + ESC ou MK-801 + RIS

Administrés sans MK-801, l'escitalopram (2,5 – 5 – 10mg/kg) et la rispéridone (0,01 ou 0,1mg/kg) ne permettent pas d'améliorer les interactions sociales par rapport au groupe contrôle NaCl. L'association de rispéridone 0,01mg/kg et escitalopram 5mg/kg contrebalance le déficit d'interactions sociales induit par le MK-801. (Figure 28)

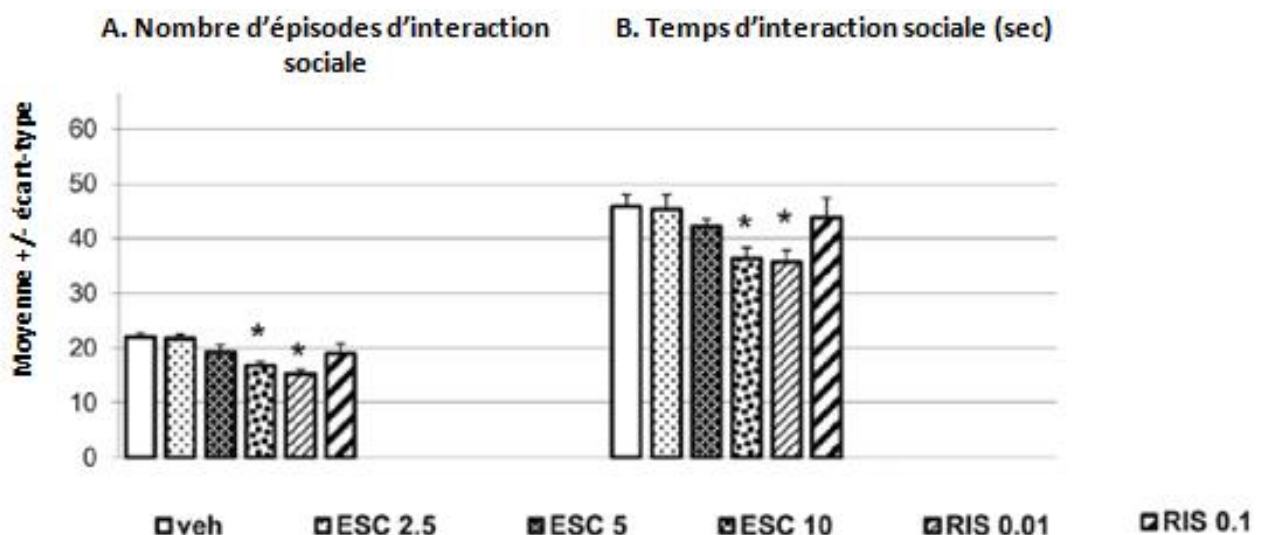


Figure 28 : Influence de l'escitalopram (2.5 – 5 - 10mg/kg) et de la rispéridone (0.001 - 0.01mg/kg) administrés seuls et sans administration de MK-801, sur les interactions sociales des rats (A. Nombre d'épisodes d'interactions sociales, B. Temps d'interactions sociales) (veh= véhicule, ESC= escitalopram, RIS= rispéridone, doses en mg/kg) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0.001$ versus le groupe contrôle NaCl

Ces études mettent en évidence que l'association de rispéridone à la mirtazapine ou à l'escitalopram permet de potentialiser leur effet et réduire les doses efficaces en test d'interactions sociales.

Influence d'un traitement par cariprazine (agoniste partiel des Rc D₂/D₃)

Neill *et al.*⁴² ont étudié l'influence d'un traitement par cariprazine *versus* rispéridone, sur les rats recevant un traitement chronique par PCD en test d'interaction sociale.

Protocole

Pendant la phase de test, les rats sont placés en présence d'un congénère inconnu et un objet inconnu est également placé au centre de l'open-field.

Traitements pharmacologiques

Un traitement par PCD est administré aux rats 2 fois par jour pendant 7 jours afin de mimer les NSS. Le test est débuté 7 jours après la dernière dose de PCD. La cariprazine est administrée aux doses de 0.05 – 0.1 – 0.25mg/kg et la rispéridone, à la dose de 0.1mg/kg. (Modalités de traitement : Tableau 32)

	<u>Prétraitement : Induction de symptômes proche de la schizophrénie</u>				<u>Traitement : Contrebalancement des symptômes</u>				Effectif par groupe
	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	Molécule	Dose (mg/kg)	Délai d'injection avant le test	Voie	
Neill <i>et al.</i> 2016 ⁴²	NaCl 0,9%		7j	i.p.	T-80		1h	<i>p.o</i>	8-10
	PCD	2.0	7j	i.p.	T-80		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	cariprazine	0,05	1h	<i>p.o</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	cariprazine	0.1	1h	<i>p.o</i>	
	NaCl 0,9%		7j	i.p.	cariprazine	0.25	1h	<i>p.o</i>	
	NaCl 0,9%		7j	i.p.	acide acétique		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	acide acétique		1h	<i>p.o</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	TC-5619		1h	<i>i.p.</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	TC-5619		1h	<i>i.p.</i>	
	PCD	2.0	7j	i.p.	rispéridone	0.1	1h	<i>i.p.</i>	

Tableau 32 : Groupes de traitement selon le protocole de Neill *et al.*⁴² (T-80= Tween-80)

Analyse statistique

Les paramètres relevés sont les temps cumulés des comportements de fuite (retournement lorsque le congénère s'approche), poursuite, reniflement du congénère, l'exploration de l'objet, et le nombre de fois où l'animal traverse l'open-field. Les données sont analysées par ANOVA puis par un test de Dunett.

- Résultats

L'analyse de variance révèle un effet traitement sur le comportement de fuite (ANOVA, $p < 0.01$), les poursuites (ANOVA, $p < 0.05$), les reniflements (ANOVA, $p < 0.05$) et le temps d'exploration de l'objet (ANOVA, $p < 0.001$).

Comme recherché, le PCD entraîne une augmentation des temps de fuite (test de Dunnett, $p < 0.01$), et une réduction des temps de poursuite (test de Dunnett, $p < 0.05$) et d'exploration de l'objet (test de Dunnett, $p < 0.05$) par rapport au groupe contrôle NaCl/T-80 (Figure 29 A, B, D, p. 79). De plus, toutes les doses testées de cariprazine contrebalancent le déficit induit par le PCD concernant les comportements de fuite (test de Dunnett, $p < 0.05$ pour les 3 doses) et de temps d'exploration de l'objet (test de Dunnett, $p < 0.001$ pour 0.05mg/kg et 0.1mg/kg, $p < 0.05$ pour 0.25mg/kg) (Figure 29 A, D, p. 79). Concernant les comportements de poursuite, la cariprazine à la dose de 0.05mg/kg contrebalance le déficit induit par le PCD (test de Dunnett, $p < 0.05$). Les doses plus élevées en atténuent uniquement les effets (différence non significative) (Figure 29 B, p. 79).

En revanche, le PCD tend uniquement à entraîner une réduction des comportements de reniflements (ANOVA, $p = 0.09$). Bien que suite à l'administration de cariprazine, les temps de ces comportements augmentent, aucune différence significative n'est mise en évidence (Figure 29 C, p. 79).

Par ailleurs, l'administration de rispéridone contrebalance également les déficits induits par le PCD sur les comportements de fuites (test de Dunnett, $p < 0.05$), et de temps d'exploration de l'objet (test de Dunnett, $p < 0.01$) (Figure 29 A, D, p. 79). En revanche, elle ne contrebalance pas les effets du PCD concernant les comportements de poursuite et de reniflements (Figure 29 B, C, p. 79).

Concernant l'activité locomotrice (nombre de traversées de l'open-field), elle est inchangée pour le PCD, la cariprazine 0.05mg/kg et la rispéridone *versus* les groupes contrôles NaCl/véhicules. En revanche, l'administration de cariprazine 0.1 et 0.25mg/kg entraîne une réduction de l'activité locomotrice (test de Dunnett, $p < 0.01$ et $p < 0.001$) pouvant biaiser les résultats (résultats non présentés).

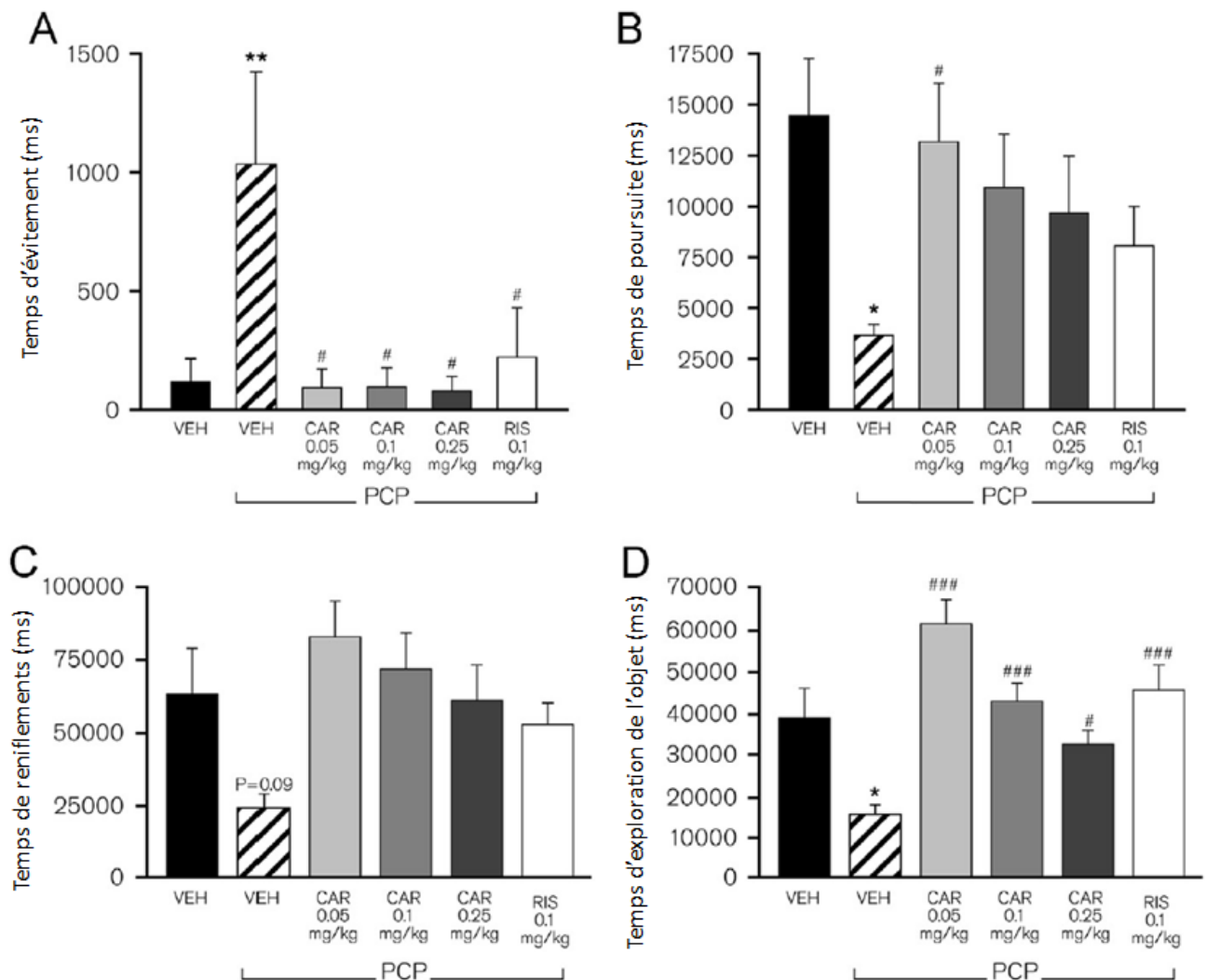


Figure 29 : Influence d'un traitement par cariprazine 0.05 – 0.1 – 0.25 et 0.1mg/kg sur les temps de comportements d'évitement (A), de poursuite (B), de reniflements (C) et d'exploration de l'objet (D) sur les rats ayant reçu du PCD 0.2mg/kg pendant 7j (veh= véhicule, NaCl ; CAR= cariprazine) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

test de Dunett * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ versus groupe contrôle NaCl/véhicule
test de Dunett # $p < 0.05$ ### $p < 0.001$ versus le groupe contrôle PCD/véhicule

Dans cette étude l'administration de cariprazine contrebalance l'effet du PCD sur le temps d'évitement, de poursuite et d'exploration de l'objet. Bien que les résultats semblent en faveur de la cariprazine, l'administration de PCD n'a pas entraîné d'effet significatif sur le temps de reniflement, les conditions contrôles ne sont donc pas remplies.

Pour conclure cette partie sur les études précliniques, les molécules ayant montré un intérêt potentiel sur le contrebalancement du déficit de motivation pharmacologiquement induit sont (Annexe 8, p. 164):

- le bupropion (10 et 15mg/kg, test « concurrent PROG ou FR/chow feeding choice »)
- la sélégiline (5mg/kg, test « concurrent PROG/chow feeding choice »), la D-amphétamine (test du labyrinthe en T)

- les agonistes des Rc D₁, le SKF38393 (0,5mg/kg, test « concurrent FR5/chow feeding choice » et 0,25 - 0,5 – 0,75mg/kg, test du labyrinthe en T), le SKF81297 (0,05mg/kg, test « concurrent FR5/chow feeding choice ») et le AA77836 (0,5mg/kg, test « concurrent FR5/chow feeding choice »)
- les antagonistes des Rc A₂ : le MSX-3 (1 et 2mg/kg, test « concurrent FR5/chow feeding choice » et 1,5 et 3mg/kg, test de labyrinthe en T) et la théophylline (10 et 15 mg/kg, test de labyrinthe en T)
- les agonistes des Rc nicotiques : l'EVP-6124 et le TC-5619 (0,3 et 1mg/kg, test de construction de nid et 1mg/kg, test d'interactions sociales)
- l'agoniste partiel des Rc D₂/D₃ : la cariprazine (test d'interactions sociales)

3.2. Bibliographie

3.2.1. Données relatives aux molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie dans un contexte de dépression

De manière générale, peu de publications scientifiques s'intéressent à l'apathie dans un contexte de dépression. Nous n'avons pas retrouvé de revue de la littérature relative à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie. L'analyse de la littérature nous a permis de recueillir des données sur l'utilisation des antidépresseurs, des antipsychotiques, des psychostimulants et des antagonistes des Rc NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Nous avons également rapporté des données sur la capacité des antidépresseurs à induire une apathie malgré la régression des symptômes dépressifs.

3.2.1.1. Influence des antidépresseurs

Cas rapportés

Influence du bupropion sur l'apathie dans un contexte dépressif

Corcoran *et al.*⁴³ ont rapporté 3 cas de patients pour lesquels l'introduction d'un traitement par bupropion a permis de réduire l'apathie. Un cas concerne un patient atteint de troubles dépressifs majeurs avec une absence de motivation, une absence de communication verbale et un désintérêt pour les activités. Un traitement par fluoxétine à 20mg/j puis 60mg/j a entraîné une amélioration du syndrome dépressif mais avec persistance de l'apathie. La fluoxétine est arrêtée et un traitement par bupropion 300mg/j est introduit entraînant en quelques jours une amélioration de l'apathie. De plus, les scores d'apathie diminuent de manière plus importante dans le groupe amoxapine.

Essais non randomisés

Influence de l'amoxapine versus l'amitriptyline sur l'apathie dans un contexte dépressif

Fruensgaard *et al.* ⁴⁴ ont comparé l'efficacité de l'amoxapine *versus* l'amitriptyline dans la dépression.

- Sujets

48 patients souffrant de dépression endogène sont inclus dans l'étude. Le groupe amoxapine est constitué de 20 sujets et le groupe amitriptyline de 28 sujets (étude en double aveugle).

- Traitements

Les traitements par des doses inappropriées d'antidépresseurs sont arrêtés 5j avant et les inhibiteurs de mono-oxydase sont arrêtés 15j avant l'essai. L'amoxapine ou l'amitriptyline sont initiés à la posologie de 25mg 3 fois par jour, et peut-être augmentée après 3 à 6 jours à 150mg/j (étude en double aveugle). La dose maximale journalière est de 200mg (augmentation après 10-14j). La durée de l'essai est de 4 semaines. L'apathie est évaluée via les items 7 8 et 17 de la HAM-D.

- Analyse statistique

Les tests utilisés ne sont pas précisés et les valeurs statistiques ne sont pas fournies.

- Résultats

5 patients du groupe amoxapine n'ont pas terminé l'étude. Après 4 semaines de traitement, les scores totaux HAM-D ont diminué chez 42 des 43 patients. Bien que la différence ne soit pas significative, au terme des 4 semaines du test, 5 des 11 patients du groupe amoxapine ont un score HAM-D =0 contre 3 des 23 patients du groupe amitriptyline.

Influence de l'escitalopram sur l'apathie dans un contexte dépressif

Yuen *et al.* ⁴⁵ ont cherché à établir le lien entre l'intensité de l'apathie et la sévérité du syndrome dépressif des patients ainsi que la capacité de l'escitalopram à améliorer l'apathie.

- Sujets

71 patients (> 60 ans) souffrant de troubles dépressifs majeurs ont été inclus dans l'étude. Le critère d'inclusion est un score de l'échelle HDRS-24 ≥ 18 après les 2 semaines de « washout » de traitement par placebo.

Les critères d'exclusion étaient notamment des antécédents de troubles psychiatriques antérieurs au syndrome dépressif, des troubles neurologiques (tels qu'une démence, une maladie de Parkinson), un score MMSE ≤ 24 ou la présence d'un MCI (« Mild Cognitive Impairment »).

- Traitement

Les sujets ont suivi une période de « washout » de 2 semaines durant laquelle ils ont reçu un traitement par placebo (période en simple aveugle). Au terme de cette période, ceux ayant un score HDRS ≥ 18 ont reçu un traitement par escitalopram 10mg/j pendant 12 semaines.

- Critères d'évaluation

Les syndromes dépressifs sont évalués par l'échelle HDRS et l'apathie par l'échelle AES. L'évaluation du handicap lié à la dépression est mesurée par l'échelle WHODAS (« World Health Organization Disability ») version II.

- Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont comparées au moyen des tests de Mann et Withney, test-t et test t-apparié. La taille d'effet mesurée par la différence des moyennes obtenues avant et après traitement est réalisée par les valeurs du « d » de Cohen.

- Résultats

66 patients ont terminé l'étude (2 sont sortis de l'étude pour aggravation des symptômes dépressifs, 2 trouvant le traitement inefficace et un suite à la survenue d'une hyponatrémie à l'escitalopram).

Au début de l'étude, 38% (22/71) des patients souffraient d'apathie. Après 12 semaines de traitement par escitalopram 10mg/j, seuls 16% (11/68) des patients ayant terminé l'étude souffrent toujours d'apathie et 4 ont subi une aggravation légère (2 à 3 points sur les 72 de l'AES). Suite au traitement par escitalopram, les scores moyens d'apathie et de dépression ont significativement diminué ($p < 0,001$ pour HDRS et AES). Cependant, suite au traitement par escitalopram, l'amélioration de l'apathie (score AES) et du handicap lié à la dépression (score WHODAS) est plus faible que l'amélioration de la dépression (score HDRS).

Une analyse de régression multi variée est effectuée afin de déterminer l'effet de l'apathie sur le handicap de la dépression (les variables indépendantes sont les mesures initiales d'AES, de HDR et le score de co-morbidité Charlson et la variable dépendante, le score WHODAS initial). L'analyse de régression révèle que l'apathie (mais pas la sévérité de la dépression) est corrélée au handicap de la dépression. Une analyse de régression multi variée est également réalisée afin de mesurer l'effet de l'évolution de l'apathie sur l'évolution du handicap lié à la dépression (les variables indépendantes sont les mesures initiales des scores AES, HDRS et WHODAS et modification de l'apathie et du handicap). La réduction de l'apathie suite au traitement par escitalopram (mais pas la modification des symptômes dépressifs, score HDRS) est associée à une modification du handicap.

Essais randomisés

Influence de l'escitalopram ou de la duloxétine sur l'apathie dans un contexte dépressif

Raskin *et al.*⁴⁶ ont étudié l'évolution des symptômes d'apathie après une modification de traitement pour de l'escitalopram ou un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ISRSNa, (duloxétine) chez des patients dont les symptômes dépressifs ont régressé suite au traitement par un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS).

- Sujets

483 patients sont inclus dans l'étude. Les critères de sélection sont notamment un traitement par ISRS dans le cadre de troubles dépressifs majeurs depuis au moins 3 mois avant la randomisation et un score MADRS ≤ 15 et concernant l'item 1 (tristesse apparente) un score < 2 aux visites de screening. Le score AES-C total doit être > 30 pendant la période de screening. Les critères d'exclusion sont notamment un antécédent de résistance à un traitement par duloxétine ou escitalopram dans les 12 mois précédents, des troubles psychiatriques (tels que la manie, les troubles bipolaires...) ou un antécédent de dépression résistante à au moins 2 classes d'antidépresseurs.

- Traitement

Les patients sont randomisés dans le groupe de traitement duloxétine 120mg/j (n= 244) ou escitalopram 20mg/j (n= 239). La modification de traitement à partir de l'ISRS initial est réalisée sur 1 semaine. La durée de l'essai est de 8 semaines.

- Critères d'évaluation

Les symptômes d'apathie sont évalués grâce à l'échelle AES-C (18 items). La persistance d'une apathie est définie par un score AES-C > 30 . L'objectif principal est de comparer l'évolution des scores AES-C entre les 2 groupes. L'évaluation des symptômes d'apathie (score RSAT, MADRS item 8) et dépressifs (score MADRS total) faisaient partie des objectifs secondaires.

- Analyse statistique

L'évolution des scores AES-C entre les 2 groupes est évaluée par un modèle d'effet mixte. L'évaluation des critères secondaires d'efficacité est mesurée également par un modèle d'effet mixte ou par analyse de co-variance. La taille d'effet pour l'apathie est mesurée par le « d » de Cohen. Les patients traités avant l'étude par escitalopram et randomisés dans ce même groupe constituent un sous-groupe contrôle.

- Résultats

84.3% des patients sont allés au terme des 8 semaines de l'essai. Avant cette étude, 27,7% des patients étaient traités par de la sertraline, 26,9% par de la paroxétine, 26,3% par de l'escitalopram et 18% par du citalopram. Au début de l'étude, le score AES-C moyen est de 46,3 $\pm$ 7,97 et le score MADRS moyen est de 10,4 $\pm$ 3,59 et ne diffèrent pas significativement entre les groupes duloxétine et escitalopram. Après les 8 semaines de

traitement, la diminution de score AES-C est statistiquement significative dans les 2 groupes escitalopram et duloxétine (différence entre les scores initiaux et finaux : duloxétine : $-13,9 \pm 0,54$ et escitalopram : $-13,5 \pm 0,54$, $p < 0,001$) (Figure 30). Cependant, la diminution des scores AES-C n'est pas différente entre les groupes escitalopram et duloxétine (différence entre les groupes : $-0,4$, $p = 0,612$). Par ailleurs, concernant les critères d'observation secondaires, l'amélioration de l'apathie (RSAT, MADRS item 8) et de la thymie (MADRS) est significative après 8 semaines de traitement ($p < 0,001$) bien qu'il n'y ait pas de différence entre les groupes (RSAT total : $p = 0,085$, MADRS item 8 : $p = 0,061$ et MADRS total : $p = 0,360$). A noter qu'au terme des 8 semaines de test, l'amélioration de l'apathie est significative ($p < 0,001$) dans le groupe traité précédemment à l'étude par escitalopram et randomisé dans ce même groupe.

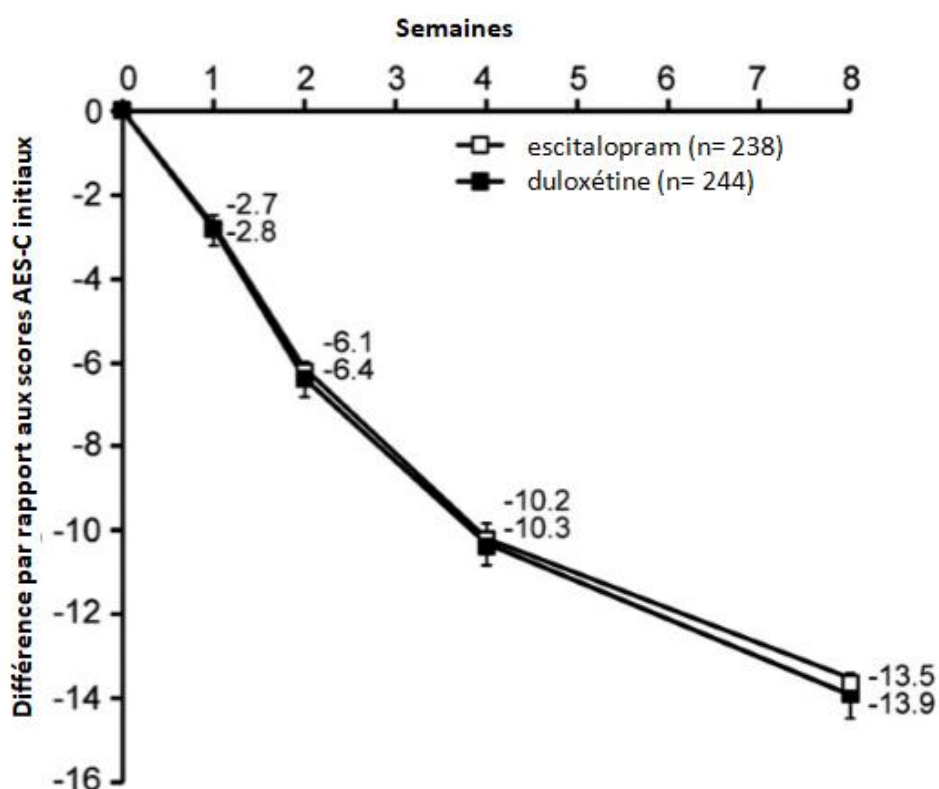


Figure 30 : Evolution des scores AES-C après 8 semaines de traitement par escitalopram ou duloxétine

Les données de la littérature sont en faveur de résultats encourageants concernant le bénéfice potentiel du bupropion, de la duloxétine ou de l'escitalopram sur l'apathie. Cependant, les données relatives à cette efficacité sont très rares et sont rapportées avec un faible niveau de preuve (cas rapportés et essais sur des petits échantillons).

3.2.1.2. Cas particulier de l'influence des ISRS sur l'apathie

Cas rapporté

De Berardis *et al.*⁴⁷ décrivent le cas d'un patient traité par escitalopram 10mg/j depuis 6 mois pour un trouble dépressif majeur. A partir de 4 mois de traitement, bien que ses troubles dépressifs soient stables, se sont installées une perte d'énergie et de motivation. L'évaluation de son apathie est réalisée par l'échelle AES-C et révèle un score de 62. Un traitement par agomégaline 25mg/j est associé. Dès 2 semaines de cette bithérapie, une amélioration de ses symptômes est notée par ses proches (score AES-C= 51). Après 6 semaines de traitement, le patient a également noté une amélioration (score AES-C= 29). L'escitalopram est ensuite arrêté, sans effets délétères.

Essai randomisé

Wongpakaran *et al.*⁴⁸ ont étudié le risque de développer une apathie par les sujets âgés atteints de troubles dépressifs en fonction d'un traitement par ISRS ou non.

- Sujets

324 patients (>55 ans) sont inclus dans cette étude. Le critère d'inclusion est le diagnostic de dépression et la prise d'un traitement antidépresseur.

- Traitements

160 patients font partie du groupe ISRS (sertraline, paroxétine, fluoxétine, citalopram et fluvoxamine) et 224 représentent le groupe Non-ISRS.

- Critères d'évaluation

Il n'est pas utilisé d'échelles spécifiques de l'apathie dans cette étude.

Elle est mesurée avec certains items de la GDS (l'item 2 : « Avez vous perdu beaucoup de vos activités et centres d'intérêt ? »), l'item 12 (« Préférez-vous rester à la maison plutôt que de sortir et faire de nouvelles activités ? ») et l'item 20 (« Vous est-il difficile de commencer de nouveaux projets ? »). Ces 3 items de la GDS sont dénommés la GAS (« GDS Apathy Subscale ») avec des scores variant de 0 (absence d'apathie) à 3. L'item 7 de la HAMD-21 est également utilisé. Il est relatif au domaine « travail et activités », les scores varient de 0 (« absence de difficulté ») à 4 (« sujet engagé dans aucune activité ou échoue à les accomplir sans aide »). Cet item est dénommé HAS (« HAMD Apathy Subscale »), les scores de 0 à 1 traduisent une absence d'apathie et de 2 à 4 à une apathie.

Ces scores sont mesurés à l'admission et à la sortie des patients.

- Analyse statistique

Les scores de GAS et HAS sont évalués par ANOVA. Une analyse de régression logistique multivariée est effectuée pour analyser le risque d'apathie et l'Odds Ratio est calculé avec un intervalle de confiance de 95% pour l'apathie dans les 2 groupes.

- Résultats

Parmi les patients inclus, 64,8% sont atteints de troubles dépressifs majeurs, 18,2% de troubles dépressifs majeurs et dysthymie, 5,7% de dysthymie, 5,2% de dépression secondaire à un état pathologique général et 1,3% d'un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive.

A l'admission, selon l'échelle GAS, 95,6% des patients présentent une apathie contre 74,2% à la sortie d'hospitalisation. L'apathie toucherait un moins grand nombre de sujets lorsque la durée de séjour est comprise entre 3 et 6 mois en comparaison à une durée de séjour plus courte ou plus longue (3 mois : $p=0,015$; 4 mois : $p=0,002$; 5 mois : $p=0,008$ et 6 mois : $p=0,045$). De plus, les sujets âgés de 70 à 75 ans seraient plus à risque de développer une apathie que les autres classes d'âge ($p=0,058$). Enfin, l'utilisation d'ISRS semblent plus à risque d'entraîner une apathie ($p=0,029$; OR 1,71 [1,06 – 2,76] et OR (odds Ratio) ajusté 1,90 [1,14 ; 3,17]- IC95%).

Seuls 290 patients ont répondu à l'échelle HAS (108 du groupe ISRS et 182 du groupe Non-ISRS). En revanche, en se basant sur cette échelle, il n'est pas retrouvé de risque majoré à la survenue d'apathie suite à un traitement par ISRS ($p=0,045$; OR 0,82 [0,49 – 1,39]).

Revue de la littérature

Barnhart *et al.* ⁴⁹, au travers de 12 cas d'apathie secondaire à un traitement par ISRS, ont effectué une revue de la littérature afin de définir le concept d'apathie, les mécanismes pharmacologiques impliqués dans la survenue de cet effet indésirable et les stratégies de prise en charge. Quatre cas sont relatifs au développement d'une apathie dans un contexte de troubles dépressifs majeur et un dans un contexte de trouble dépressif sans précision. Les traitements impliqués sont la fluoxétine 20-30mg/j ($n=4$) et la paroxétine 20mg/j ($n=1$). Les délais de survenue du manque de motivation, de la perte d'intérêt et des symptômes d'apathie varient de quelques jours à 6 mois après l'introduction de l'antidépresseurs ISRS. La survenue d'apathie secondaire à un traitement antidépresseur serait un mécanisme dose-dépendant. Ainsi, la réduction de posologie ou le changement de classe d'antidépresseurs (inhibiteur de la monoamine oxydase, IMAO, ou antidépresseurs tricycliques, ATC) ont permis une amélioration (1 cas/5) ou la résolution des symptômes d'apathie (3 cas/5). Pour le dernier cas, la posologie de fluoxétine a été réduite et du bupropion 150mg/j a été associé ayant entraîné une résolution des symptômes ^{50,51}. La fluoxétine, de par sa demie-vie plus longue, serait plus difficile à titrer que la fluvoxamine, entraînant plus d'intolérances ⁵¹. Une étude ⁵² rapporte également la capacité d'un traitement par olanzapine (dose moyenne : 5,4 +/-2,8 mg/j) à faire régresser les symptômes d'apathie (score AES) chez des sujets traités par ISRS.

D'après les données bibliographiques, les ISRS seraient potentiellement plus pourvoyeurs d'apathie que les autres classes d'antidépresseurs. Cependant, les données rapportant et expliquant cet effet secondaire sont peu nombreuses et avec un niveau de preuve faible.

3.2.1.3. Influence des antipsychotiques

Cas rapporté

Influence de l'aripiprazole sur l'apathie dans un contexte dépressif

Monga *et al.*⁵³ décrivent le cas d'un patient épileptique souffrant de troubles dépressifs majeurs depuis 4 ans. Son traitement comprend de la sertraline, et pour son épilepsie, de la carbamazépine et du topiramate. Le patient rapporte une stabilisation de ses troubles de l'humeur mais la présence d'une apathie (score AES : 48). Etant donné l'absence de crises convulsives depuis plusieurs années, la carbamazépine est arrêtée à cause de ses propriétés sédatives. Quatre mois plus tard, l'apathie est toujours présente (score AES : 45). En raison de son action sur les systèmes sérotoninergique et dopaminergiques, l'aripiprazole est introduit à la dose de 10mg/j puis ajusté à 15mg/j. Après 6 semaines de traitement, le patient constate une amélioration de sa motivation et de son apathie (score AES : 30). Aucun effet secondaire n'est signalé.

L'absence de données concernant cette classe thérapeutique est marquante et ne permet pas de conclure sur l'efficacité des antipsychotiques dans la prise en charge de l'apathie liée à la dépression.

3.2.1.4. Influence des psychostimulants

Cas rapportés

Influence du méthylphénidate sur l'apathie dans un contexte dépressif

Padala *et al.*⁵⁴ décrivent le cas d'une patiente souffrant de troubles dépressifs majeurs depuis 20 ans. Elle est actuellement traitée par fluoxétine 60mg/j depuis 4 mois ayant entraîné une amélioration des symptômes dépressifs. Cependant, elle souffre toujours d'un manque de motivation et d'apathie (score AES = 57). Son syndrome dépressif est évalué grâce à l'échelle HAM-D (score : 33).

En complément de son traitement habituel, un traitement par méthylphénidate 20mg/j est introduit, puis augmenté à 40mg/j après 1 semaine. Après 4 semaines de traitement, la patiente a présenté une amélioration de son apathie avec une réduction de 46% du score d'apathie. A noter que le score de son syndrome dépressif n'a pas été modifié par le traitement par méthylphénidate (score : 33) malgré la modification individuelle de certains items.

Ensuite, Padala *et al.* ⁵⁵ décrivent une série de 3 cas pour lesquels un traitement par méthylphénidate a permis une réduction de l'apathie. Dans le cadre de leurs symptômes dépressifs majeurs, les patients sont traités par ISRS (fluoxétine ou citalopram) ou inhibiteur de recapture de la sérotonine/antagoniste des Rc de type 2A à la sérotonine, Rc 5-HT_{2A}, (trazodone). Malgré la stabilité de leurs symptômes dépressifs, les patients rapportent un manque de motivation et d'envie. L'évaluation de l'apathie est réalisée à l'aide de l'échelle AES (scores: 60 ; 57 ; 51 pour chacun d'entre eux).

Un traitement par méthylphénidate (en association de leur traitement habituel) est introduit à la dose de 10 à 20mg/j et est augmenté à 40mg/j en quelques semaines. Après 4 semaines de traitement, les scores d'apathie des 3 patients ont diminué de 23,5 à 45,6%. Le seul effet indésirable rapporté était une toux sèche survenue après l'introduction du méthylphénidate mais spontanément résolutive.

Enfin, Masand *et al.* ⁵⁶ rapportent une série de 7 cas d'efficacité du méthylphénidate dans les troubles dépressifs majeurs, un seul est spécifiquement relatif à l'apathie.

Les sujets sont atteints de troubles dépressifs majeurs persistants ou résistants à une ou plusieurs classes d'antidépresseurs (ISRS, ISRSNa, imipraminiques et inhibiteur de recapture de la sérotonine/antagonistes des Rc 5-HT_{2A}). Plus particulièrement, les auteurs rapportent le cas d'une des patientes souffrant de troubles dépressifs majeurs récurrents depuis 4 ans dont les symptômes ont régressé grâce à un traitement par fluvoxamine 40mg/j mais avec persistance d'apathie et de fatigue.

L'association à un traitement par méthylphénidate a permis une régression des symptômes de l'ensemble des patients, (certains dès 48h après l'introduction). Concernant la patiente souffrant d'apathie persistante, le méthylphénidate (10mg/j) a été associé à la fluvoxamine (40mg/j). 4 jours plus tard, la posologie du méthylphénidate a été augmentée à 20mg/j. 48 heures après l'augmentation de posologie, la thymie de la patiente s'est améliorée avec une réduction de l'apathie et de la fatigue. La posologie de la fluvoxamine a été réduite à 20mg 1 jour sur 2 et le méthylphénidate maintenu à 20mg/j. Cette rémission persiste après un recul d'un an.

Influence du modafinil sur l'apathie dans un contexte dépressif

Camargos *et al.* ⁵⁷ décrivent le cas d'une patiente présentant un syndrome dépressif suite au décès de son mari avec également perte de motivation et d'intérêt. Des traitements successifs par ISRS (citalopram), ISRSNa (venlafaxine) permettent une amélioration des symptômes dépressifs mais avec persistance des symptômes de l'apathie. L'échelle de l'apathie (AS, version brésilienne) révèle un score de 25 (score entre 0 et 42 et supérieur à 18 est associée à de l'apathie).

Un traitement par modafinil (100mg/j) est introduit (en association à de la desvenlafaxine 50mg/j, non commercialisée en France). Un mois après l'introduction, la patiente a présenté une amélioration de la motivation avec pratique sportive et une amélioration du score

d'apathie de 18 points. Le traitement est bien toléré et poursuivi pendant 3 mois. Cependant les symptômes resurgissent après l'arrêt du traitement. A la réintroduction et avec un recul de 8 mois, les symptômes sont à nouveau résolus et le traitement bien toléré.

Bien que les améliorations rapportées de l'apathie soient probablement imputables aux psychostimulants, les données de la littérature en faveur de cette classe thérapeutique sont extrêmement minces, et, avec un niveau de preuve très faible (cas rapportés).

3.2.1.5. Influence des antagonistes des Rc NMDA

Essais randomisés

Influence de la mémantine sur l'apathie dans un contexte dépressif

Lenze *et al.* ⁵⁸ ont évalué l'influence de l'antagoniste des Rc glutamatergiques sur la dépression du sujet âgé non dément.

- Sujets

Les sujets sont âgés de 60 ans et plus, atteints de syndrome dépressif (HAM-D ≥ 10) et/ou de symptômes apathiques (AES ≥ 40). L'efficacité de la mémantine (10mg/j, puis 20mg/j 1 semaine plus tard, *p.o.*) (n= 17) est comparée à un placebo (n=18) (étude en double aveugle) pendant 12 semaines. Un groupe contrôle à faible risque est constitué de sujets ne souffrant pas de troubles dépressifs ni d'apathie (n=19). Les sujets sont suivis à long terme pendant 12 mois.

- Critères d'évaluations

Les scores HAM-D et AES sont mesurés 2 fois par semaine.

- Analyse statistique

Les données sont analysées par ANOVA à mesures répétées. L'efficacité de la mémantine *versus* placebo est comparée par test-t à 12mois.

- Résultats

27 des 35 patients randomisés ont terminé les 12 semaines d'essai. Suite à l'essai, les scores d'apathie ont stagné (ANOVA, $p= 0,32$) et l'analyse inter-groupe ne montre pas de différence significative entre la mémantine et le placebo (ANOVA, $p= 0,69$). Par ailleurs, les symptômes dépressifs ont diminué dans les 2 groupes (ANOVA, $p<0,001$) mais l'analyse ne révèle pas de différence significative entre les groupes (ANOVA, $p=0,72$ (Figure 31, p. 95). A la fin des 12 mois de suivi, l'analyse ne révèle pas non plus de différence entre les groupes sur les syndromes dépressifs ou apathiques.

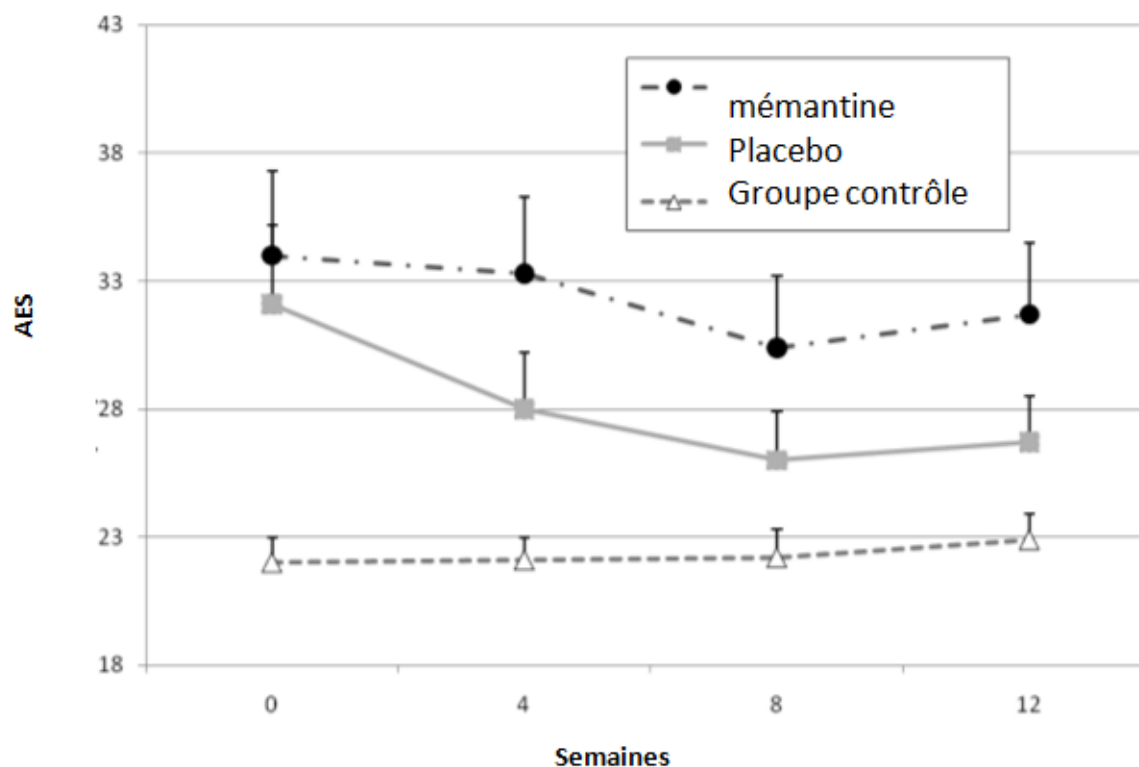


Figure 31 : Modification des scores de l'AES au cours des semaines de traitements par mémantine ou placebo

Les données de la littérature, en faveur de l'efficacité des antagonistes des Rc NMDA (mémantine) sont extrêmement faibles et ne permettent pas de conclure à son intérêt dans la prise en charge de l'apathie liée à la dépression.

3.2.1.6. Associations médicamenteuses

Essai randomisé

Antidépresseurs (citalopram) et psychostimulants (méthylphénidate)

Lavretsky *et al.*⁵⁹ ont comparé l'efficacité du citalopram et du méthylphénidate (seuls ou associés) dans la dépression du sujet âgé.

- Sujets

143 sujets atteints de troubles dépressifs majeurs sont inclus dans l'étude. Les critères d'inclusion sont notamment, un score HDRS ≥ 16 et un score MMSE ≥ 26 . Les critères d'exclusion sont notamment, la présence de troubles psychiatriques autres que les troubles dépressifs majeurs unipolaires.

- Traitements

Les patients sont randomisés dans 3 groupes de traitements, le groupe citalopram/placebo (n= 48), le groupe méthylphénidate (5-40mg/j) /placebo (n= 48) et le groupe citalopram (20-60mg/j)/méthylphénidate (5-40mg/j) (n= 47).

- Critères d'évaluation

Le critère principal est l'évaluation de l'amélioration des symptômes dépressifs dans les 3 groupes de traitement (score HDRS). Sont également évalués les taux de réponse à 4 semaines de traitement. L'évaluation de l'évolution des symptômes apathiques (score AES) fait partie des critères secondaires.

- Analyse statistique

Les données de chaque groupe de traitement sont comparées par ANOVA ou le test du χ^2 .

- Résultats

41,3% des patients inclus dans l'étude ont présenté une résistance à au moins 2 classes d'antidépresseurs (absence de différence entre les 3 groupes). A noter que les groupes diffèrent quant à leurs scores HDRS initiaux ($p < 0,005$).

L'analyse statistique révèle un lien entre la dose de citalopram administrée et le pourcentage de sujets en rémission : 29,79% dans le groupe méthylphénidate/placebo (absence de citalopram), 41,86% dans le groupe citalopram 20mg/placebo, 56,41% dans le groupe citalopram 40mg/placebo et 69,23% dans le groupe citalopram 60mg/placebo (χ^2 , $p=0,02$). En revanche, cet effet-dose n'est pas retrouvé dans le groupe méthylphénidate : 41,67% dans le groupe citalopram/placebo (absence de citalopram), 24,24% dans les sujets ayant reçu 5 à 10mg/j de méthylphénidate, 58,33% pour les sujets ayant reçu de 15 à 20mg/j de méthylphénidate et 53,85% pour les sujets ayant reçu plus de 20mg/j de méthylphénidate.

L'analyse des scores AES ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes de traitement.

En revanche, l'analyse de variance révèle une différence significative concernant la diminution du score HRDS entre les 3 groupes de traitement (ANOVA, $p < 0,0008$). L'analyse *a posteriori* montre que l'association de méthylphénidate et de citalopram entraîne une réduction plus importante du score HRDS par rapport aux groupes citalopram/placebo ou méthylphénidate/placebo ($p < 0,02$ et $0,005$).

L'analyse des scores HRD à 4 semaines montre que le groupe méthylphénidate/citalopram a vu son score HRDS diminuer plus rapidement de la 1^{ère} à la 4^e semaine en comparaison avec le groupe citalopram/placebo ($p = 0,03$) mais pas avec le groupe et méthylphénidate/placebo ($p = 0,7$). L'analyse entre les groupes citalopram/placebo et méthylphénidate/placebo ne révèle pas non plus de différence significative ($p = 0,06$). De la 4^e à la 16^e semaine, le score HRDS diminue plus rapidement dans le groupe méthylphénidate/citalopram que dans le groupe méthylphénidate/placebo ($p=0,04$) mais pas par rapport au groupe citalopram/placebo ($p=0,8$). Enfin, au-delà de la 4^e semaine, le score HDRS diminue plus rapidement dans le groupe citalopram/placebo que dans le groupe méthylphénidate/placebo ($p = 0,03$).

L'unique publication relative à l'intérêt de l'association de méthylphénidate/citalopram, ne montre pas de bénéfice sur l'apathie.

3.2.2. Données relatives aux molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie dans la schizophrénie et plus largement des NSS

De nombreuses publications scientifiques s'intéressent désormais à la prise en charge des NSS, cependant peu dégagent spécifiquement les différents symptômes retrouvés dans les NSS telle que l'apathie. Nous avons retrouvé des données relatives aux antipsychotiques atypiques, aux molécules au potentiel sérotoninergique, aux psychostimulants, aux antidépresseurs, aux agonistes dopaminergiques, aux IMAO-B, aux antagonistes des Rc NMDA, aux molécules glutamatergiques, GABAergiques et aux thymorégulateurs.

3.2.2.1. Influence des antipsychotiques atypiques

Essais randomisés

Alvarez *et al.*⁶⁰ ont évalué l'intérêt de l'olanzapine *versus* de la rispéridone sur les NSS.

- Sujets

Les patients atteints de schizophrénie sont randomisés soit dans le groupe olanzapine ($\geq 10\text{mg/j}$) ($n= 87$) soit dans le groupe rispéridone ($\geq 3\text{mg/j}$) ($n= 76$) pendant 1 an. Un des critères d'inclusion est l'existence de NSS avec un score SANS ≥ 10 .

- Critère d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle SANS.

- Analyse statistique

Les données sont mesurées par Analyse de Covariance (ANCOVA).

- Résultats

Au terme des 12 mois de l'essai, les patients du groupe olanzapine ont un score SANS global significativement plus faible que ceux du groupe rispéridone (ANCOVA, $p= 0,0151$). Cette différence est également présente pour les items avolition/apathie (ANCOVA, $p= 0,028$) et émoussement affectif (ANCOVA, $p= 0,007$).

Revue de la littérature

Van Reekum *et al.*⁶¹ ont répertorié 6 études évaluant l'efficacité des antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, clozapine) sur les NSS.

Olanzapine versus placebo

Beasley *et al.*⁶² ont comparé l'efficacité de l'olanzapine 1mg/j (n= 52) ou 10mg/j (n= 50) *versus* placebo (n=50) pendant 6 semaines. Les NSS sont évalués grâce aux items correspondant de l'échelle PANSS. L'analyse des données est en faveur de l'olanzapine 10mg/j sur la diminution des NSS, témoignant d'un effet-dose.

Olanzapine versus placebo et halopéridol

Tollefson *et al.*⁶³ ont étudié l'efficacité de l'olanzapine 5mg/j (n= 1336) *versus* l'halopéridol 5mg/j (n= 660) sur les NSS pendant 6 semaines. Les posologies peuvent être augmentées de 5mg/semaine jusqu'à une dose maximale de 20mg/j. Les NSS sont évalués par l'échelle PANSS. Les doses moyennes utilisées sont 13,2 mg/j (+/- 5,8) d'olanzapine et 11,8mg/j (+/- 5,6) d'halopéridol. Il en résulte que l'amélioration des NSS est plus importante avec l'olanzapine qu'avec l'halopéridol (p= 0,003).

Beasley *et al.*⁶⁴ ont comparé l'efficacité de l'olanzapine 5 (+/-2,5) – 10 (+/-2,5) – 15 (+/-2,5) mg *versus* 15mg/j d'halopéridol ou du placebo pendant 6 semaines sur 335 patients. Les NSS sont évalués par l'échelle SANS. La diminution des scores SANS est plus importante dans les groupes olanzapine 2,5(+/-2,5) mg/j et 15 (+/-2,5) mg/j *versus* placebo (p< 0,05 et 0,001) et olanzapine 15mg/j *versus* halopéridol (p<0,05).

Une extension de cette étude est réalisée en prolongeant à 24 semaines de traitement (n=15 à 27 patients/groupe)⁶⁵. Les résultats révèlent une diminution significative du score SANS pour les NSS uniquement pour le groupe olanzapine 15mg (+/-2,5) *versus* placebo (p= 0,059) et *versus* halopéridol (p= 0,049). Ces données sont en faveur d'un probable effet-dose de l'olanzapine.

Olanzapine versus rispéridone

Tran *et al.*⁶⁶ ont comparé l'efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone pendant 28 semaines sur les NSS (PANSS) de 339 patients. Les résultats sont également en faveur de l'olanzapine apportant une diminution plus importante de ces symptômes que la rispéridone.

Clozapine, essai non randomisé

Enfin, Miller *et al.*⁶⁷ ont évalué la capacité de la clozapine sur les NSS (dont l'apathie) de 34 patients hospitalisés. Le traitement est introduit à la posologie de 50mg/j puis augmentée progressivement jusqu'à la dose de 400mg/j. Les patients sont traités par clozapine pendant 6 semaines. L'évaluation clinique des NSS est réalisée au moyen de l'échelle SANS.

29 patients sont arrivés au terme de l'étude. Les NSS ont régressé de 31%. Ainsi, le traitement par clozapine a entraîné une amélioration des NSS concernant les 4 composantes (émoussement affectif, alogie, avolition/apathie, anhédonie/asociabilité) de l'échelle SANS (Tableau 33, p. 94).

NSS	Valeurs initiales	Valeurs à la 6 ^e semaine	Valeurs de p
Emoussement affectif	3,17 +/- 1,14	2,31 +/- 1,04	0,0002
Alogie	2,62 +/- 1,62	1,55 +/- 1,38	0,0001
Avolition/Apathie	3,76 +/- 1,12	2,72 +/- 1,36	0,0009
Anhédonie/asociabilité	4,07 +/- 0,88	2,83 +/- 1,2	0,0001
Score total	13,62 +/- 3,92	9,41 +/- 4,03	0,0001

Tableau 33 : Influence d'un traitement par clozapine 400mg/j sur les NSS

Bien que les effectifs de ces études soient relativement conséquents, il est impossible de généraliser l'intérêt de l'olanzapine sur les NSS à l'ensemble des patients atteints de schizophrénie. Ce potentiel intérêt s'explique, cependant, par la propriété antagoniste des Rc 5-HT_{2A} plus importante de l'olanzapine par rapport à la rispéridone et l'effet antagoniste des Rc D₂ moins important que l'halopéridol.

3.2.2.2. Influence des molécules sérotoninergiques

Essai randomisé

Agonistes des Rc à la sérotonine de type 1, Rc 5-HT_{1A} : la cariprazine

Németh *et al.*⁶⁸ se sont intéressés au bénéfice de la cariprazine, agoniste partiel des Rc D₂/D₃ (à prédominance sur les Rc D₃) et agoniste partiel des Rc 5TH_{1A} sur les NSS.

- Sujets

461 patients atteints de schizophrénie, stables depuis au moins 6 mois sont randomisés dans les groupes cariprazine ou rispéridone pendant 26 semaines (étude en double aveugle). Les posologies de la cariprazine et de la rispéridone sont progressivement augmentées, respectivement à 4.5mg/j et 4mg/j sur 2 semaines et parallèlement les traitements antipsychotiques sont progressivement arrêtés. Un des critères d'inclusion est la présence de symptômes négatifs (PANSS relatifs aux NSS ≥24 et avec le score d'au moins 2 des 3 items relatifs aux NSS ≥4).

- Critères d'évaluation

L'évaluation des NNS par l'échelle PANSS fait l'objet de l'objectif primaire.

- Résultats

L'analyse des résultats montre que la diminution des scores PANSS relatifs aux NSS est plus importante dans le groupe cariprazine que dans le groupe rispéridone, et ce, dès la 14^e semaine, jusqu'à la 26^e (semaine 14 : p= 0.0079 ; semaine 18 : p= 0.0011 ; semaine 22 : p= 0.0016, semaine 26 : p= 0.0022). (Figure 32, p. 95)

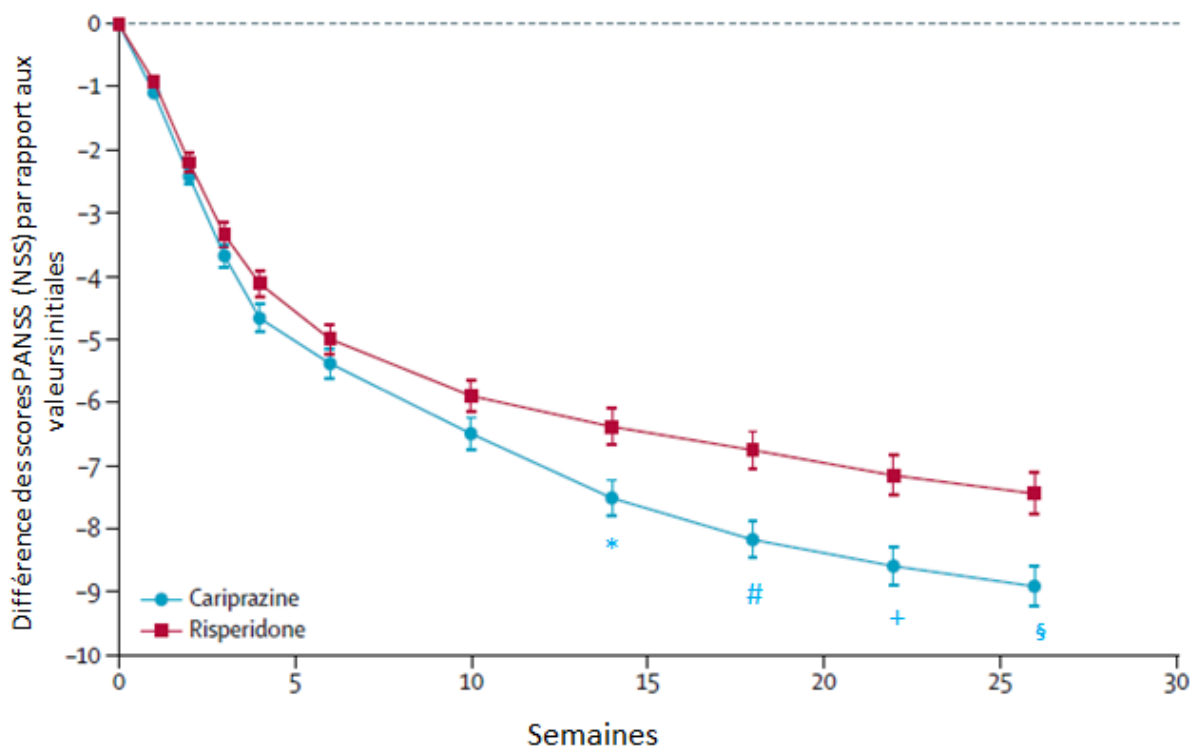


Figure 32 : Influence d'un traitement par cariprazine ou rispéridone sur les scores PANSS relatifs aux NSS (*Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type*)

* $p = 0.0079$ (semaine 14=), # $p = 0.0011$ (semaine 18), + $p = 0.0016$ (semaine 22), § $p = 0.022$ (semaine 26) pour la cariprazine

Revue de la littérature

Garay *et al.*⁶⁹ réalisent une revue de la littérature sur les récentes études évaluant l'intérêt des molécules sérotoninergiques dans la prise en charge de la schizophrénie.

Agonistes des Rc sérotoninergiques 5-HT_{2C} : la vabicasérine

Shen *et al.*⁷⁰ ont évalué, sur un essai de 6 semaines, l'efficacité de la vabicasérine sur 289 patients souffrant d'exacerbation aiguë de schizophrénie. Les patients sont randomisés dans les groupes de traitements suivants : vabicasérine 200mg/j (n= 82), vabicasérine 400mg/j (n= 77), olanzapine 15mg/j (n= 77) ou placebo (n=77). L'évaluation des NSS correspond à l'objectif secondaire, ils sont évalués par l'échelle PANSS (score total et items relatifs aux NSS). Une réponse au traitement est définie par une réduction d'au moins 20% du score PANSS initial.

Concernant le score PANSS total, au terme de l'essai, la réduction du score initial en comparaison au groupe placebo est significative dans le groupe vabicasérine 200mg/j (test -t, $p = 0,011$), n'est pas significative dans le groupe vabicasérine 400mg/j (test -t, $p = 0,085$) et est la plus importante dans le groupe olanzapine 15mg/j (test -t, $p < 0,001$). (Figure 33, p. 96)

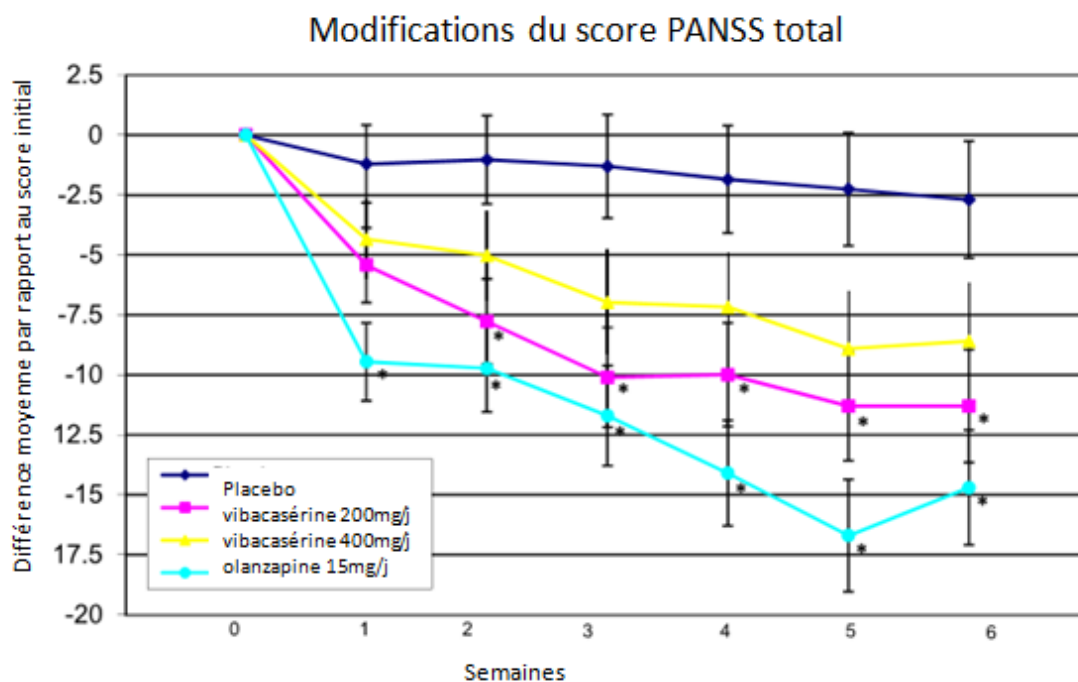


Figure 33 : Influence d'un traitement par vibacaserine 200mg/j, vibacaserine 400mg/j ou olanzapine 15mg/j sur la différence moyenne du score PANSS total par rapport au score initial (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)
* $p < 0,05$

Concernant le score PANSS relatif aux NSS, la diminution du score est significative dans les 3 groupes de traitement par rapport au groupe placebo (test -t, groupe vibacaserine 200mg/j, $p = 0,002$; vibacaserine 400mg/j, $p = 0,001$; olanzapine 15mg/j, $p < 0,001$). (Figure 34)

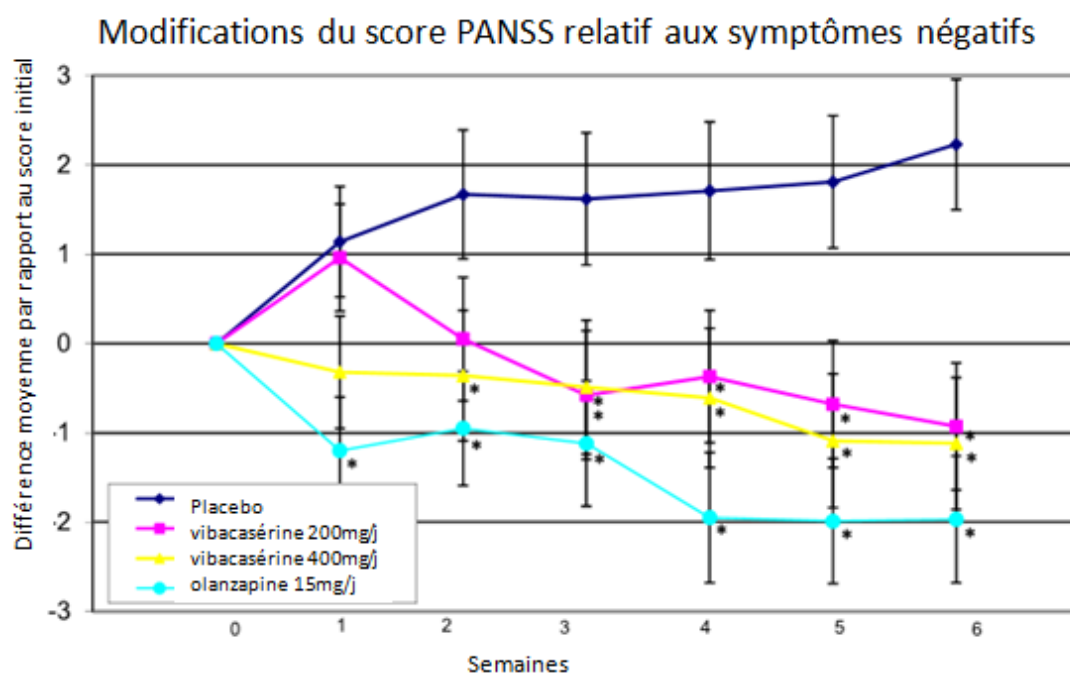


Figure 34 : Influence d'un traitement par vibacaserine 200mg/j, vibacaserine 400mg/j ou olanzapine 15mg/j sur la différence moyenne du score PANSS relatif aux NSS par rapport au score initial (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)
* $p < 0,05$

Antagonistes des Rc sérotoninergiques 5-HT₃: l'ondansétron, le tropisétron et le granisétron

L'efficacité de l'ondansétron est évaluée *versus* halopéridol sur des patients atteints de schizophrénie chronique⁷¹.

Les patients sont randomisés dans un groupe ondansétron (8mg/j)/halopéridol (4 – 30mg/j) (n= 58) ou un groupe placebo/halopéridol (4 – 30mg/j) (n= 63) pendant 12 semaines. Les NSS sont évalués par l'échelle PANSS (score total et items relatifs aux NSS). Au terme de l'essai, la diminution du score PANSS total est plus importante dans le groupe ondansétron/halopéridol que placebo/halopéridol (test de Bonferroni, $p < 0,03$). De même le score PANSS relatif aux NSS est significativement plus élevé dans le groupe ondansétron/halopéridol que placebo/halopéridol (test de Bonferroni, $p < 0,01$).

De même, l'efficacité de l'ondansétron est comparée à la rispéridone⁷². Les patients atteints de schizophrénie sont randomisés dans le groupe ondansétron (8mg/j)/rispéridone (4 – 6mg/j) ou placebo/rispéridone (4 – 6mg/j) pendant 12 semaines (n= 15/groupe). Le score PANSS relatif aux NSS diminue de manière significativement plus importante dans le groupe ondansétron (8mg/j)/rispéridone que dans le groupe placebo/rispéridone (test de Student $p < 0,001$).

Noorozian *et al.*⁷³ ont évalué, quant à eux, l'intérêt du tropisétron associé à la rispéridone sur 40 patients atteints de schizophrénie chronique. Les sujets sont randomisés dans le groupe tropisétron (5mg/j)/rispéridone (≤ 6 mg/j) et le groupe placebo/rispéridone (≤ 6 mg/j) pendant 8 semaines. L'évaluation des NSS correspond à l'objectif secondaire, ils sont évalués par le l'échelle PANSS (items relatifs aux NSS). Après 8 semaines de traitement, les scores PANSS relatifs aux NSS diminuent de manière plus importante dans le groupe tropisétron/rispéridone que dans le groupe placebo/rispéridone ($p < 0,001$).

Enfin, Khodaie-Ardakani *et al.*⁷⁴ ont étudié l'intérêt du granisétron associé à la rispéridone sur les NSS. Les patients sont randomisés dans le groupe granisétron (2mg/j)/rispéridone (≤ 6 mg/j) ou placebo/rispéridone (≤ 6 mg/j) pendant 8 semaines. L'évaluation des NSS correspond à l'objectif secondaire, ils sont évalués par le l'échelle PANSS (items relatifs aux NSS). L'amélioration des NSS est plus marquée dans le groupe granisétron/rispéridone que dans le groupe placebo/rispéridone (test –t, $p < 0,01$).

Par ailleurs, Leucht *et al.*⁷⁵ ont réalisé une méta-analyse de la littérature afin de comparer l'efficacité de l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, le sertindole ou le ziprasidone sur les NNS. Aucune molécule n'a une efficacité significativement plus élevée. Seule la quétiapine est légèrement plus efficace que la clozapine. Cependant, ces données résultent uniquement de 2 études chinoises réalisées sur des petits effectifs (n= 142).

Les données de la littérature sont encourageantes pour les molécules sérotoninergiques sur les NSS. Cependant, les publications sont malgré tout peu nombreuses et avec un faible niveau de preuve.

3.2.2.3. Influence des psychostimulants

Revue de la littérature

Lindenmayer *et al.*⁷⁶ ont réalisé une revue de la littérature afin de déterminer le rôle des psychostimulants dans la prise en charge des NSS. Comme avait pu l'observer Lieberman⁷⁷, le risque majeur de la prise de psychostimulants par les patients atteints de schizophrénie est le potentiel déclenchement de symptômes positifs. Cependant, lorsque les NSS prédominent, les psychostimulants peuvent avoir un intérêt⁷⁸.

D-amphétamine

26 patients atteints de schizophrénie avec prédominance des NSS reçoivent 0,5mg/kg de D-amphétamine *p.o.* (prise unique). Une évaluation clinique est effectuée (échelle CGI et BPRS) avant et 3h après l'administration. Les symptômes positifs sont évalués au moyen de l'échelle BPRS (item 3 : Perturbation de la pensée ; 4 : Activation et 5 : Méfiance hostile). Les NSS, quant à eux, sont évalués par 2 composantes de l'échelle BPRS (ralentissement moteur et émoussement affectif). Avant l'administration de D-amphétamine, le score total moyen relatif aux NSS était de 1,88 et de 1,67 3h après l'administration de D-amphétamine (test t-apparié bilatéral, $p < 0,001$). Avant le traitement, le score total moyen relatif aux symptômes positifs était de 1,30, puis, 1,47 après la prise de D-amphétamine (test t-apparié bilatéral, $p > 0,05$ mais test t-apparié unilatéral, $p < 0,05$). La prise unique de 0,5mg/kg *p.o.* de D-amphétamine améliore donc les NSS des patients mais tend à aggraver les symptômes positifs.

Par ailleurs, la sévérité des NSS est un des facteurs pouvant influencer l'amélioration des NSS suite à l'administration de psychostimulants⁷⁹. La capacité de la D-amphétamine 0,5mg/kg *p.o.* ($n = 26$) à améliorer les NSS est mesurée *versus* placebo ($n = 11$). Une évaluation clinique est effectuée avant et après le traitement. Les symptômes positifs sont évalués par l'échelle BPRS (items « schizophrénie » relatifs à la désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, pensées inhabituelles). Les NSS sont évalués par l'échelle ATS (Abrams and Taylor Scale) pour l'émoussement affectif, l'échelle BPRS (items « retrait/ralentissement » relatifs à l'émoussement affectif, ralentissement moteur, retrait affectif). L'analyse de variance ne révèle pas de diminution significative des NSS (score ATS, Item « retrait/ralentissement » de l'échelle BPRS) entre les groupes D-amphétamine et placebo. En revanche, l'amélioration des NSS serait corrélée à leur sévérité initiale (scores ATS et BPRS : items « retrait/ralentissement ») (Corrélation des rangs de Spearman, ATS $p = 0,014$; BRPS $p = 0,017$). Ainsi, bien que les NSS de l'ensemble des patients n'aient pas régressé, en s'intéressant aux patients dont les scores se situent dans le plus haut quartile (BRPS Item « retrait/ralentissement » = $8,3 \pm 2,4$; ATS = $17,8 \pm 6,4$), on observe une tendance à l'amélioration des NSS (BRPS Item « retrait/ralentissement » = $6,0 \pm 2,5$; $p = 0,052$; ATS = $13,3 \pm 7,3$; $p = 0,090$).

Casey *et al.*⁸⁰ ont évalué, sur 520 patients atteints de schizophrénie, l'intérêt d'associer de la D-amphétamine $\leq 60\text{mg/j}$ *versus* placebo à un traitement par chlorpromazine (200-600mg) pendant 20 semaines. L'évaluation clinique est réalisée grâce aux échelles IMPS (Inpatients Multidimensionnal Psychiatric Scale), PRP (Psychotic Reaction Profil). Aucune amélioration

des symptômes, supérieure au groupe chlorpromazine/placebo, n'a été observée suite au traitement par D-amphétamine.

Méthylphénidate

Une étude s'est intéressée à l'efficacité du méthylphénidate sur les NSS⁸¹. 8 patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, stabilisés par un traitement antipsychotique, sont inclus dans l'étude. Tous ont des antécédents d'hyperactivité infantile. Ils reçoivent du méthylphénidate 0,3mg/kg (2 fois par jour) pendant 5 jours. L'évaluation clinique est réalisée au moyen des échelles CGI, BPRS, SAPS (Scale for Assessment of Positive Symptoms), SANS et NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation). Le traitement par méthylphénidate n'a entraîné aucune modification significative des paramètres mesurés. Cependant, 3 des patients ont jugé avoir perçu une amélioration suite au traitement par méthylphénidate et un patient a déclaré avoir ressenti une aggravation de ces symptômes.

Modafinil

Une étude a comparé l'efficacité du modafinil (200mg/j) associé à la rispéridone (6mg/j) (n=23) *versus* placebo/rispéridone (n=23) pendant 8 semaines sur les NSS de patients atteints de schizophrénie⁸². L'évaluation clinique est réalisée à partir de l'échelle PANSS (symptômes positifs, négatifs, pathologie générale et score total). Au terme des 8 semaines de test, l'analyse révèle une différence significative du score PANSS total entre les 2 groupes de traitement (Test de Student, $p = 0,02$). Concernant les NSS, leur diminution est également significativement plus importante dans le groupe modafinil que placebo au terme des 8 semaines (Test de Student, $p = 0,005$). (Figure 35)

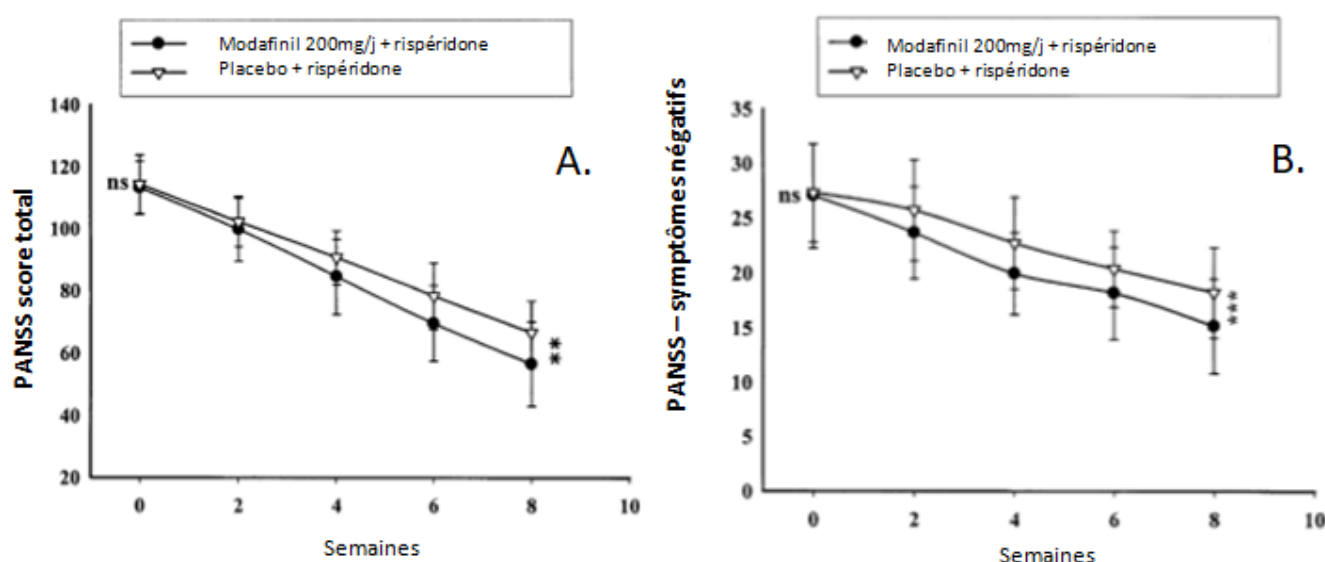


Figure 35 : Influence d'un traitement par modafinil 200mg/j + rispéridone ou placebo+ rispéridone sur les scores PANSS totaux (A) ou relatifs aux NSS (B) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

ns : non significatif ; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Enfin, Sevy *et al.* ⁸³ ont montré des effets bénéfiques d'un traitement par modafinil ($\leq 200\text{mg/j}$) ($n=13$) *versus* placebo ($n=11$) pendant 8 semaines sur l'alogie de patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif.

Un isomère du modafinil, l'armodafinil

L'efficacité de l'armodafinil ($50 - 100 - 200\text{mg/j}$) sur les NSS est évaluée, *versus* placebo, sur 60 patients ($n=15/\text{groupe}$) atteints de schizophrénie et stabilisés par rispéridone, olanzapine ou palipéridone pendant 4 semaines ⁸⁴. L'objectif primaire est le suivi de l'évolution des scores MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) et l'objectif secondaire, l'évolution des scores PANSS et SANS. Il n'est pas observé de différence significative des scores MATRICS, SANS et PANSS totaux entre les groupes de traitement. Cependant, la prise d'armodafinil 200mg entraîne une diminution significative du score PANSS relatif aux NSS au terme du test (diminution moyenne : armodafinil 200mg : -3.4 ± 2.07 ; placebo : 0.1 ± 1.93 ; IC95% [0.78 ; 2.60]).

En revanche, sur une étude similaire menée à plus grande échelle ($n=285$) et à plus long terme (24 semaines), un traitement par armodafinil $150 - 200 - 250\text{mg/j}$ de patients atteints de schizophrénie stabilisés par rispéridone, olanzapine ou palipéridone n'a pas entraîné de diminution différente entre les groupes concernant les scores PANSS relatifs aux NSS et les scores PANSS totaux ⁸⁵.

Enfin, Bobo *et al.* ⁸⁶ ont évalué l'efficacité de l'armodafinil (150mg/j) *versus* placebo ($n=29/\text{groupe}$), pendant 6 semaines, sur les NSS de patients atteints de schizophrénie. L'évaluation des NSS fait notamment partie des objectifs secondaires avec la mesure des scores PANSS et SANS. L'analyse de variance révèle une interaction groupe/temps sur les items anhédonie-asocialibilité de l'échelle SANS (ANOVA, $p=0,05$). Ainsi, dans le groupe armodafinil, les scores moyens varient de $2,7 \pm 0,2$ au départ à $2,4 \pm 0,3$ au terme de l'essai. Dans le groupe placebo, les scores moyens varient de $2,1 \pm 0,2$ au départ à $2,3 \pm 0,2$ à la fin de l'étude. Les scores SANS totaux et PANSS relatifs aux NSS ne sont pas améliorés par l'armodafinil.

Une méta-analyse est réalisée sur les bénéfices du modafinil et de l'armodafinil ⁸⁷. Les auteurs ont tout d'abord analysé les résultats de 6 études évaluant l'intérêt du modafinil ou de l'armodafinil au moyen des échelles PANSS ou SANS. Les résultats sont en faveur d'un effet bénéfique du modafinil ou armodafinil sur les NSS (Standardized Mean Difference, SMD $-0,26$ IC95% [$-0,48$; $-0,04$], $p=0,02$).

Les données de la littérature relatives à l'intérêt des psychostimulants dans l'apathie sont divergentes. Cependant, le bénéfice des psychostimulants sur l'apathie semble augmenter avec la prédominance et/ou la sévérité des NSS.

3.2.2.4. Influence des antidépresseurs

Revue de la littérature

Des revues de la littérature ont été réalisées concernant l'évaluation du bénéfice des antidépresseurs imipraminiques, des ISRS^{88, 89, 90} des ISRNada (inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline et de la dopamine), ISRNA (inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline), ISRSNa⁸⁸, la trazodone^{88, 89}, la mirtazapine, et la miansérine^{91, 88, 92, 89, 90} versus placebo dans la prise en charge des NSS, en association aux antipsychotiques.

Antidépresseurs tricycliques

Les études relatives aux antidépresseurs tricycliques^{93,94,95} semblent en faveur de l'amélioration des NSS mais sont relativement anciennes et peu interprétables (Tableau 34).

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
perphénazine	ATC	amitryptilline	12	Echelle Wing's	87	Collins and Dundas, 1967 ⁹³	amitryptilline > placebo
AP1G	ATC	maprotilline	16	n/r	20	Waehrens and Gerlach, 1980 ⁹⁴	Absence de différence entre les groupes
AP1G	ATC	imipramine	24	n/r	14	Siris <i>et al.</i> , 1991 ⁹⁵	imipramine > placebo

Tableau 34 : Récapitulatif des études analysées par Terevnikov *et al.*⁸⁸ (n/r : non rapporté)

Inhibiteurs sélectifs de Recapture de la sérotonine (ISRS)

Les résultats concernant les ISRS sont très hétérogènes (Tableau 35, p. 102) : 2 des 6 études évaluant le bénéfice de la fluoxétine^{96, 97, 98, 99, 100, 101} mettent en évidence une amélioration des NSS suite à un traitement par fluoxétine. De plus, parmi les items SANS relatifs aux NSS, Spina *et al.*⁹⁶ mettent en évidence une diminution de l'avolition/apathie (test de Wilcoxon, $p < 0,05$) mais également de l'anhédonie, de l'alogie et de l'émoussement affectif suite au traitement par fluoxétine (test de Wilcoxon, $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,01$).

Les 2 études relatives à la fluvoxamine sont également en faveur de l'ISRS. En revanche, Silver et Nassar¹⁰² ont mis en évidence une diminution significative de l'émoussement affectif et de l'alogie (test -t $p < 0,0001$) mais pas de l'avolition/apathie.

L'unique étude évaluant l'intérêt de la paroxétine¹⁰³ met en évidence une amélioration des NSS.

Enfin, concernant la sertraline^{104, 105}, le citalopram^{106, 106, 107} et l'escitalopram¹⁰⁸, leur introduction n'entraîne pas de diminution significative des NSS.

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
AP1G	ISRS	fluoxétine (20mg/j)	12	SANS	34	Spina <i>et al.</i>, 1994⁹⁶	fluoxétine > placebo
AP1G	ISRS	fluoxétine (20mg/j)	6	BPRS	41	Goff <i>et al.</i>, 1995⁹⁷	fluoxétine > placebo (items BPRS relatifs aux NSS)
clozapine	ISRS	fluoxétine (20mg/j)	8	SANS	33	Buchanan <i>et al.</i> 1996 ⁹⁸	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
AP1G	ISRS	fluoxétine (20 - 40mg/j)	8	BPRS, SANS	32	Arango <i>et al.</i> 2000 ⁹⁹	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
olanzapine	ISRS	fluoxétine	8	SANS	30	Poyurover suski <i>et al.</i> 2002 ¹⁰⁰	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
olanzapine	ISRS	fluoxétine (60mg/j)	8	PANSS	31	Bustillo <i>et al.</i> 2003 ¹⁰¹	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
n/r	ISRS	fluvoxamine (100mg/j)	4	SANS	30	Silver et Nassar 1992¹⁰²	fluvoxamine > placebo
n/r	ISRS	fluvoxamine (50 – 100mg/j)	n/r	SANS	53	Silver <i>et al.</i> 2000¹⁰⁹	fluvoxamine > placebo
AP1G et AP2G	ISRS	paroxétine (30mg/j)	12	PANSS	29	Jockers- Scherubl <i>et al.</i>, 2005¹⁰³	paroxétine > placebo
halopéridol	ISRS	sertraline (50mg/j)	8	PANSS	36	Lee <i>et al.</i> , 1998 ¹⁰⁴	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
AP1G et rispéridone	ISRS	sertraline (50mg/j)	8	BPRS, SANS	26	Mulholland <i>et al.</i> , 2003 ¹⁰⁵	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
AP1G	ISRS	citalopram (20 – 40mg/j)	12	PANSS	90	Salokangas <i>et al.</i> , 1996 ¹⁰⁶	Diminution des scores PANSS (différence non significative entre les groupes)
AP2G	ISRS	citalopram (40mg/j)	24	PANSS	19	Friedman <i>et al.</i> , 2005 ¹⁰⁷	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
AP1G	ISRS	citalopram (40mg/j)	12	PANSS	90	Salokangas <i>et al.</i> 1996 ¹⁰⁶	Diminution des scores PANSS (différence non significative entre les groupes)
AP1G et AP2G	ISRS	escitalopram (20mg/j)	10	PANSS, SANS	38	Iancu <i>et al.</i> , 2010 ¹⁰⁸	Absence d'amélioration dans les 2 groupes

Tableau 35 : Récapitulatif des études concernant les ISRS, analysées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸, Singh *et al.*⁸⁹

Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Noradrénaline (ISRNA)

Aucune des 2 études n'ayant évalué l'intérêt de la reboxétine (ISRNA)^{110, 111} n'a mis en évidence d'amélioration des NSS (Tableau 36).

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
halopéridol	ISRNA	reboxétine (8mg/j)	8	PANSS	30	Schutz and Berk, 2001 ¹¹⁰	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
olanzapine	ISRNA	reboxétine (4mg/j)	6	SANS	26	Poyuroversky, 2003 ¹¹¹	Absence d'amélioration dans les 2 groupes

Tableau 36 : Récapitulatif des études relatives au ISRNA, analysées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸

Inhibiteurs de Recapture de la Noradrénaline et de la Dopamine (IRNaDa) :

Une des 2 études évaluant le bénéfice du bupropion¹¹² révèle une tendance à l'amélioration des NSS alors que la seconde ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes¹¹² (Tableau 37).

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
clozapine, AP1G et AP2G	IRNaDa	bupropion	12	SANS	53	Weiner et al., 2012 ¹¹³	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
clozapine, AP1G et AP2G	IRNaDa	bupropion	12	n/a	32	Evins et al., 2005 ¹¹²	Absence d'amélioration dans les 2 groupes

Tableau 37 : Récapitulatif des études concernant les IRNaDa, analysées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸

Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSNa)

Les études s'intéressant au bénéfice de la duloxétine^{114 115} montrent un effet positif sur la réduction des NSS (Tableau 38).

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
clozapine	ISRSNa	duloxétine (60mg/j)	16	PANSS	33	Mico <i>et al.</i> , 2011 ¹¹⁴	duloxétine > placebo
rispéridone	ISRSNa	duloxétine (60mg/j)	8	PANSS	68	Nikbakhat <i>et al.</i> 2016 ¹¹⁵	duloxétine > placebo

Tableau 38 : Récapitulatif des études relatives aux antidépresseurs ISRSNa, analysées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸ et Nikbakhat *et al.*¹¹⁵ (ISRSNa : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline)

Antagonistes des Rc 5-HT₂ : la trazodone, la mirtazapine et la miansérine

Par ailleurs, parmi les études répertoriées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸ et Singh *et al.*⁸⁹ (Tableau 39) évaluant l'intérêt de la ritansérine, de la trazodone, de la miansérine et de la mirtazapine, un effet bénéfique sur les NSS est retrouvé pour les 2 études relatives à la ritansérine, 2 des 3 études relatives à la trazodone^{116, 117, 118}; 1 des 3 études relatives à la miansérine^{119, 120, 117} et 6 des 7 études relatives à la mirtazapine^{121, 122, 123, 124, 125, 126, 127}.

Parmi les items SANS, Hayashi *et al.*¹¹⁷ n'ont montré ni de diminution significative de l'avolition/apathie ni de l'anhédonie/asociabilité suite à un traitement par trazodone ou miansérine.

Antipsychotiques	Antidépresseurs		Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
	Classe pharmacologique	Molécule					
n/r	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	ritansérine	2	SANS	33	Duinkerke <i>et al.</i> 1993 ¹²⁸	ritansérine > placebo
rispéridone	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	ritansérine (12mg/j)	8	PANSS	40	Akhondzadeh <i>et al.</i> 2008 ¹²⁹	ritansérine > placebo
n/r	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	trazodone (50 – 200mg/j)	6	SANS	47	Decina <i>et al.</i> , 1994 ¹¹⁶	trazodone > placebo
n/r	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	trazodone (100mg/j)	5	BPRS, SANS	39	Hayashi <i>et al.</i> , 1997 ¹¹⁷	trazodone > placebo (Items BPRS relatifs aux NSS)
n/r	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	trazodone (100mg/j)	1	PANSS	13	Stryker <i>et al.</i> 2010 ¹¹⁸	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
halopéridol	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	miansérine 30mg/j	6	BPRS	18	Shiloh <i>et al.</i> 2002 ¹¹⁹	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
AP 1G	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	miansérine 15mg/j	4	SANS	30	Poyurovsky <i>et al.</i> 2003 ¹²⁰	Absence d'amélioration dans les 2 groupes
n/r	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	miansérine (20 – 60mg/j)	5	SANS	39	Hayashi <i>et al.</i> 1997 ¹¹⁷	miansérine > placebo
clozapine	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	8	SANS	24	Zoccali <i>et al.</i> 2004 ¹²¹	miansérine > placebo
halopéridol	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	6	PANSS	30	Berk <i>et al.</i> 2001 ¹²²	miansérine > placebo
AP 1G	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	6	PANSS	41	Joffe <i>et al.</i> 2009 ¹²³	miansérine > placebo
rispéridone	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	8	PANSS	40	Abbasi <i>et al.</i> 2010 ¹²⁴	miansérine > placebo
rispéridone	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	8	PANSS, SANS	21	Cho <i>et al.</i> 2011 ¹²⁵	miansérine > placebo (PANSS relative aux NSS et PANSS)
olanapine	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	8	PANSS	28	Caforio <i>et al.</i> 2013 ¹²⁶	miansérine > placebo
AP 2G	Antagoniste des Rc 5-HT ₂	mirtazapine (30mg/j)	6	PANSS	40	Berk <i>et al.</i> 2009 ¹²⁷	Absence d'amélioration dans les 2 groupes

Tableau 39 : Récapitulatif des études concernant les antidépresseurs antagonistes des Rc 5-HT₂, analysées par Terevnikkov *et al.*⁸⁸ (n/r : non rapporté)

Enfin, Hecht *et al.*⁹¹ ont analysés les résultats de 8 études évaluant l'intérêt de la mirtazapine ou de la miansérine (Tableau 40). Les antagonistes des Rc D₂ utilisés sont des antipsychotiques de 1^{ère} génération (sans précision, 2 études), de l'halopéridol (2 études), des antipsychotiques de 2^{nde} génération (sans précision, 1 étude), de la clozapine (1 étude) et de la rispéridone (2 études). Les doses testées de mirtazapine et miansérine varient de 15 (1 étude) à 30mg/j (7 études). La durée des études est de 4 à 8 semaines.

Antagonistes des Rc D2	Antagoniste $\alpha 2$	Durée (semaines)	Evaluation	Effectif	Auteurs
halopéridol	mirtazapine 30mg/j	6	PANSS	30	Berk <i>et al.</i> 2001 ¹²²
halopéridol	miansérine 30mg/j	6	BPRS	18	Shiloh <i>et al.</i> 2002 ¹¹⁹
AP 1G	miansérine 15mg/j	4	SANS	30	Poyuroversusk y <i>et al.</i> 2003 ¹²⁰
clozapine	mirtazapine 30mg/j	8	BPRS	24	Zoccali <i>et al.</i> 2004 ¹²¹
AP 2G	mirtazapine 30mg/j	6	PANSS	40	Berk <i>et al.</i> 2009 ¹²⁷
AP 1G	mirtazapine 30mg/j	6	PANSS	41	Joffe <i>et al.</i> 2009 ¹²³
rispéridone	mirtazapine 30mg/j	8	PANSS	40	Abbasi <i>et al.</i> 2010 ¹²⁴
rispéridone	mirtazapine 30mg/j	8	PANSS	21	Cho <i>et al.</i> 2011 ¹²⁵

Tableau 40 : Caractéristiques des 8 études répertoriées par Hecht *et al.*⁹¹ (AP1G : Antipsychotiques de 1^{ère} génération ; AP2G : Antipsychotiques de 2^e génération)

L'amélioration des NSS et totaux est plus importante dans le groupe traitement par antagonistes des Rc $\alpha 2$ que dans le groupe contrôle (NSS - différence moyenne standardisée : 0,84 ; IC 0,95 [0,17 ; 1,51] ; symptômes totaux – différence moyenne standardisée : 0,80 ; IC 0,95 [0,15 ; 1,46]). De plus, 5 des 8 études distinguent l'évaluation de l'apathie (échelle PANSS relatifs aux NSS) et de la dépression (échelle Hamilton). Les analyses des données de ces 5 études mettent en évidence une amélioration significative des scores de l'apathie sans amélioration de la dépression.

Bien que les effectifs soient peu importants, les données de la littérature concernant l'évaluation de l'intérêt des antidépresseurs dans les NSS sont nombreuses. Les résultats sont globalement en faveur des antidépresseurs sur les NSS, en particulier, la fluoxétine, la duloxétine, la ritansérine, la trazodone et la mirtazapine.

3.2.2.5. Influence des thymorégulateurs

Revue de la littérature

Zheng *et al.*¹³⁰ ont réalisé une revue de la littérature relative à l'intérêt du topiramate sur les NSS pour des patients ayant poursuivi leur traitement antipsychotique. 8 études évaluent l'influence du topiramate sur les NSS *versus* placebo (Tableau 41, présentation de 5 d'entre elles).

Muscatello *et al.* 2011 ont rapporté les résultats des différents items de l'échelle SANS. Ces résultats révèlent bien une diminution des symptômes négatifs à 24 semaines par rapport aux valeurs initiales mais pas de différence entre les groupes. Quant à l'item relatif à l'apathie, la sévérité n'a pas diminué au cours de l'essai ($p=0.666$) (sans différence entre les groupes à la 24^e semaine, $p=0.656$).

La méta-analyse réalisée par Zheng *et al.*¹³⁰ est en faveur du topiramate sur les NSS (SMD : -0,58 IC95% [-0,87 ; -0,29]).

Antipsychotiques	topiramate	Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
clozapine	topiramate ($\leq 300\text{mg/j}$)	8	PANSS	32	Afshar <i>et al.</i> 2009¹³¹	topiramate > placebo
clozapine	topiramate (200 - 300mg/j)	17	PANSS	80	Behdani <i>et al.</i> 2011 ¹³²	Diminution des scores PANSS (différence non significative entre les groupes)
Thymorégulateurs/ Antipsychotiques	topiramate (100 - 400mg/j)	8	PANSS	48	Chengappa <i>et al.</i> 2007 ¹³³	Diminution des scores PANSS (différence non significative entre les groupes)
clozapine	topiramate ($\leq 200\text{mg/j}$)	24	SANS	43	Muscatello <i>et al.</i> 2011 ¹³⁴	Diminution des scores SANS (différence non significative entre les groupes)
olanzapine	topiramate (100mg/j)	12	PANSS	67	Narula <i>et al.</i> 2010 ¹³⁵	Topiramate > placebo (PANSS total) Topiramate = placebo (PANSS NSS)

Tableau 41 : Références bibliographiques rapportées par Zheng *et al.*¹³⁰

Les données de la littérature semblent en faveur du topiramate sur la régression des NSS (sans effets sur l'apathie lorsqu'ils sont précisés), avec, cependant des niveaux de preuve faible.

3.2.2.6. Influence des agonistes des Rc dopaminergiques (antiparkinsoniens)

Revue de la littérature

Benkeri *et al.*¹³⁶ ont réalisé une revue de la littérature sur l'intérêt des agonistes dopaminergiques (talipexole, pramipexole et roxindole) sur les NSS.

Agonistes des Rc D₂ : le talipexole, le pramipexole et la roxindole

Ohmori *et al.*¹³⁷ ont mesuré, suite à la prise de talipexole (0,15 à 2,4mg/j) pendant 8 semaines, l'évolution des NSS de patients (n= 15) souffrant de schizophrénie de type résiduelle ou de type désorganisée. L'évaluation est effectuée par les échelles SANS (score total et des 5 items : avolition-apathie, anhédonie-asociabilité, émoussement affectif, alogie, et troubles de l'attention) et BPRS. Les NSS étant illustrés par le ralentissement moteur, la diminution de l'affectivité et l'émoussement affectif.

Au terme des 8 semaines, le talipexole entraîne une réduction significative du score total BPRS moyen (de 24 +/- 2,4 à 19,9 +/- 2,2; test de Wilcoxon $p < 0,01$), du score BPRS relatif aux NSS (de 8,9 +/- 0,6 à 7,1 +/- 0,6 ; test de Wilcoxon $p < 0,01$). Le traitement par talipexole entraîne également une réduction significative du score total moyen SANS (de 69,9 +/- 3,9 à 61,6 +/- 4,0, test de Wilcoxon $p < 0,01$). Enfin les scores moyens de 4 des 5 items de l'échelle SANS diminuent également suite au traitement par talipexole: avolition/apathie (de 14,8 +/- 0,7 à 12,7 +/- 1,1, test de Wilcoxon $p < 0,01$), anhédonie-asociabilité (15,8 +/- 1,1 à 14,3 +/- 1,2, test de Wilcoxon $p < 0,05$), alogie (de 10,1 +/- 0,8 à 8,9 +/- 0,6 à 8,9 +/- 0,6, test de Wilcoxon $p < 0,01$) et émoussement affectif (de 21,2 +/- 1,7 à 17,9 +/- 1,6, test de Wilcoxon $p < 0,01$). La réduction des scores BPRS totaux et SANS est significative dès la 2^e semaine de traitement.

Magyar *et al.*¹³⁸ ont évalué l'efficacité du pramipexole (5mg/j) (n= 21) versus placebo (n= 20) pendant 10 semaines sur les NSS de patients souffrant de schizophrénie de type résiduelle. Suite au traitement par pramipexole, les scores totaux SANS ont diminué de 24%, réduction non retrouvée dans le groupe contrôle. Le critère d'efficacité défini pour les scores SANS était une réduction d'au moins 30% suite au traitement. De plus, 9 des 20 patients recevant du pramipexol ont rempli le critère d'efficacité prédéfini (réduction d'au moins 30% du score SANS après traitement).

Klimke *et al.*¹³⁹ ont recherché l'efficacité du roxindole (3 – 9mg/j) pendant 4 semaines sur les NSS de patients atteints d'une exacerbation aiguë de schizophrénie paranoïde (n= 20). 12 patients ont terminé l'étude. Bien que les scores BPRS aient diminué de manière significative (de 64,9 +/- 11,3 à 51,2 +/- 19,1, test-t $p < 0,05$), seuls 4 patients sont définis comme répondeurs au roxindole (réduction de 50% du score BPRS initial) et 10 comme non répondeurs (réduction du score BPRS initial $< 25\%$). Les items de l'échelle BPRS dont les scores moyens ont significativement diminué suite au traitement par roxindole sont l'anergie et l'anxiété/dépression (test-t, $p < 0,05$ pour les 2 items).

Une étude similaire ¹⁴⁰ est réalisée chez des patients atteints de schizophrénie avec prédominance des symptômes positifs, traités par roxindole 0,3 à 30mg/j pendant 4 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de modification des scores BPRS totaux (de 59,9 +/- 7,8 à 56,7 +/- 18,9), des différents items BPRS, ou des scores SANS (de 48,3 +/- 30 à 45,9 +/- 26,6). Une étude utilise un protocole similaire. Les 7 patients atteints de schizophrénie paranoïde reçoivent de 0,3 à 30mg/j de roxindole pendant 4 semaines. En revanche, les patients sont ensuite divisés en 2 groupes « faible dose » ($\leq 4,5\text{mg/j}$, n= 3) et « forte dose » (20 à 30mg/j, n=4). Bien que les scores BPRS de l'ensemble des patients ne diminuent pas significativement, les scores BPRS (notamment relatifs aux NSS, comme l'anergie) des patients du groupe « forte dose » tendent à diminuer de manière plus importante que le groupe « faibles doses ».

Par ailleurs, l'intérêt du roxindole (0,3 – 30mg/j) est évalué pendant 4 semaines sur des patients atteints de schizophrénie avec prédominance des NSS ¹⁴⁰. Au terme de l'étude, les scores SANS ont diminué de 25% par rapport au score initial (de 81 +/- 15,6 à 62,9 +/- 19, test de Wilcoxon $p < 0,02$). Les items avolition/apathie, émoussement affectif et alogie de l'échelle SANS ont respectivement diminué de 25%, 30% et 25%. A noter que 2 patients ont vu leur score SANS réduit de 50% et 3 patients d'au moins 30% après le traitement. Le score BPRS total a légèrement diminué (de 52,2 +/- 8,3 à 45,8 +/- 13,2, test de Wilcoxon $p < 0,07$) mais les items anergie et anxiété/dépression ont diminué de 20 à 25% suite au traitement par roxindole.

Agoniste partiel des Rc dopaminergiques : la terguride (dérivé de l'ergot de seigle)

Olbrich *et al.* ¹⁴¹ ont évalué l'effet du terguride (1 – 2mg/j) pendant 5 semaines sur les NSS de patients atteints de schizophrénie à prédominance des NSS. Une amélioration des scores SANS est retrouvée suite au traitement pour 8 des 11 patients.

Les données bibliographiques sont encourageantes concernant les agonistes des Rc D₂ sur les NSS et plus particulièrement du talipexol et le roxindole qui montreraient une efficacité sur les items apathie/avolition. En revanche, l'association de cette classe pharmacologique avec les antagonistes des Rc D₂ limite leur intérêt dans un contexte de schizophrénie.

3.2.2.7. Influence des IMAO de type B (antiparkinsoniens)

Essai randomisé

La séléqiline

L'efficacité de la séléqiline *versus* placebo sur les NSS (dont l'apathie) est étudiée pendant 12 semaines ¹⁴².

- Sujets

67 patients atteints de schizophrénie sont inclus. Les critères d'inclusion sont notamment un score SANS ≥ 12 .

- Traitement

La sélégiline est prescrite à la posologie de 10mg/j.

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle SANS.

- Résultats

Le traitement par sélégiline 10mg/j entraîne une diminution significative du score total SANS ($p < 0,005$) et des items « avolition/apathie » ($p < 0,009$) et « anhédonie » ($p < 0,04$) (Tableau 42).

SANS	Sélégiline (n= 33)	Placebo (n= 34)	Valeur de p
<u>Emoussement affectif</u>			
Valeur initiale	3,48+/-1,03	3,53 +/- 0,71	0,25
Valeur finale	2,78 +/-1,14	3,00 +/-1,1	
<u>Avolition/apathie</u>			
Valeur initiale	3,64 +/- 0,74	3,68 +/- 0,68	0,009
Valeur finale	2,82+/-1,04	3,15 +/- 0,96	
<u>Alogie</u>			
Valeur initiale	2,94 +/-1,29	2,79 +/- 1,09	0,84
Valeur finale	2,06 +/-1,22	2,29 +/- 1,27	
<u>Anhédonie</u>			
Valeur initiale	3,85 +/- 0,57	3,85 +/-0,66	< 0,04
Valeur finale	3,33 +/- 0,82	3,56 +/-0,99	
<u>Attention</u>			
Valeur initiale	2,48 +/-1,39	2,38 +/-1,16	0,46
Valeur finale	1,79 +/- 1,32	1,85 +/- 1,26	
<u>Total</u>			
Valeur initiale	16,40 +/-3,69	16,20 +/- 3,15	< 0,05
Valeur finale	12,80+/-3,71	13,90 +/-4,15	

Tableau 42 : Scores des NSS mesurés par l'échelle SANS en fonction des groupes de traitements (sélégiline *versus* placebo)

Amiri *et al.*¹⁴³, quant à eux, ont évalué l'efficacité de la sélégiline associée à la rispéridone sur les NSS.

- Sujets

40 patients atteints de schizophrénie sont inclus dans l'étude. Un des critères d'inclusion est un score PANSS > 60 avec un score ≥ 15 concernant la sous échelle relative aux NSS.

- Traitements

Les patients sont randomisés dans les groupes sélégiline 10mg/j + rispéridone 6mg/j (n= 20) et placebo + rispéridone 6mg/j (n=20) pendant 8 semaines.

- Critères d'évaluation

L'objectif principal est la mesure des scores PANSS.

- Analyse statistique

Les données sont analysées par ANOVA. Une analyse *a posteriori* est effectuée par test Tukey.

- Résultats

L'analyse de variance révèle un effet des traitements sur le score des NSS (ANOVA, $p < 0,0001$). Ainsi, il existe une différence significative entre les 2 groupes aux semaines 2, 4 et à la fin de l'essai (Test Tukey, $p < 0,001$). Il existe également une diminution significative des scores finaux par rapport aux scores initiaux (Test Tukey, $p < 0,001$) (Figure 36).

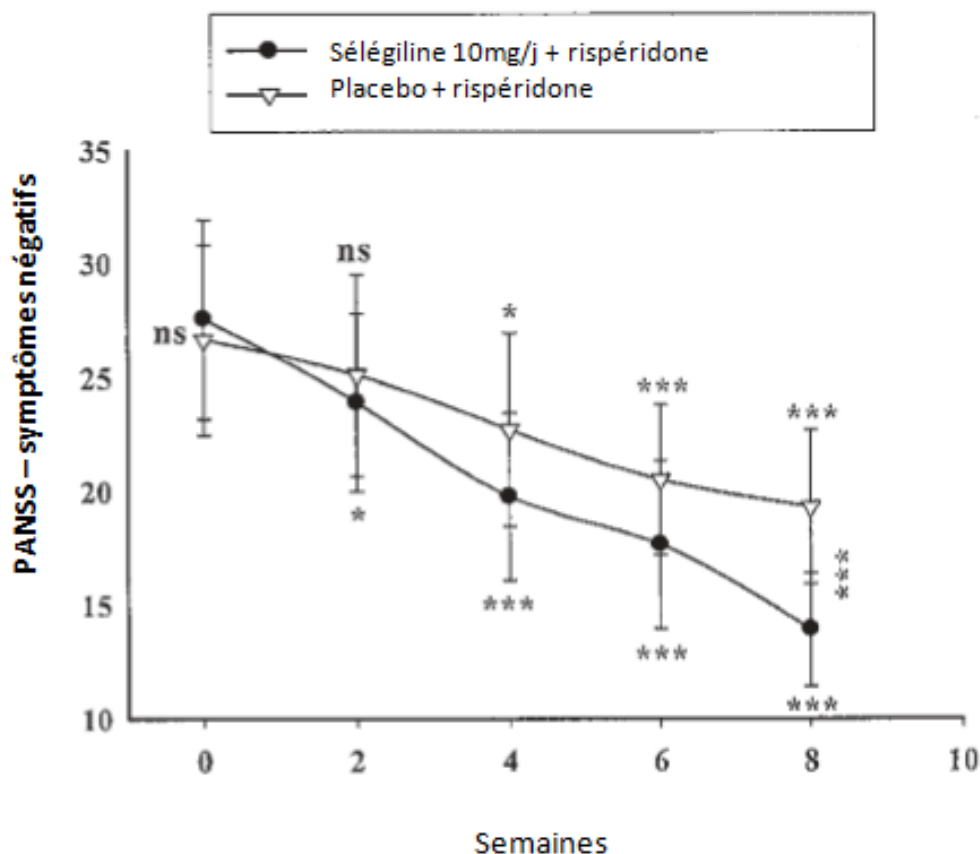


Figure 36 : Influence de la sélégiline 10mg/j + rispéridone 6mg/j versus placebo + rispéridone 6mg/j sur les scores PANSS des NSS (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

ns = non significatif ; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ (les ***horizontales matérialisent une différence significative versus leur valeur initiale et les *** verticales matérialisent une différence significative entre les 2 groupes de traitements)

La rasagiline

Buchanan *et al.*¹⁴⁴ se sont intéressés au bénéfice de la rasagiline sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

- Sujets

Les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif sont randomisés soit dans le bras rasagiline 1mg/j (n= 31), soit dans le bras placebo (n= 29) pendant 12 semaines. Un des critères d'inclusion est la présence de NSS avec un score SANS ≥ 20 et un score concernant l'item alogie ou émoussement affectif ≥ 3 .

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués au moyen de l'échelle SANS. Un patient répondeur est défini comme répondeur s'il est observé une réduction du score SANS $\geq 20\%$.

- Analyse statistique

Les données sont analysées par un modèle mixte d'analyse de covariance à mesure répétées (MM-ANCOVA).

- Résultats

L'analyse de covariance révèle une interaction traitement temps (MM-ANCOVA, temps en variable continue $p= 0,023$). Ainsi, le score SANS relatif à l'avolition/apathie des patients du groupe rasagiline est significativement plus faible ($p= 0,002$). Les autres items du score SANS sont inchangés. Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre les groupes concernant le pourcentage de patients répondeurs (groupe rasagiline : 5/26 et groupe placebo : 2/23, test du χ^2 , $p= 0,29$). En revanche, le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 20% du score SANS relatif à l'avolition/apathie est significativement plus élevé dans le groupe rasagiline (groupe rasagiline : 12/26 et groupe placebo : 1/23, $p= 0,0009$).

D'après les données bibliographiques, les IMAO-B (sélégiline, rasagiline) ont un effet bénéfique sur la régression des NSS et également sur les items apathie/avolition. Ces résultats sont à prendre avec précaution car les publications sont cependant peu nombreuses et avec un faible niveau de preuve.

3.2.2.8. Influence des antagonistes des Rc NMDA : la mémantine

Cas rapporté

Paraschakis¹⁴⁵ décrit le cas d'un patient stabilisé par rispéridone injectable à libération prolongée depuis 2ans. Cependant, persistent des NSS à type d'apathie, d'avolition, d'associabilité, d'émoussement affectif et de pauvreté du discours. Un traitement par mémantine 10mg/j est introduit. Un mois et demi plus tard, le patient a commencé à percevoir une amélioration relative à ses relations avec ses proches. Le score de l'échelle

SANS à ce moment est de 96. La posologie de la mémantine est ensuite augmentée à 20mg/j. Deux mois plus tard, les NSS ont encore régressé et le score SANS a diminué à 76. L'amélioration s'est également répercutée sur les items relatifs à l'avolition/apathie (4 items, - 6 points), l'anhédonie/associabilité (5 items, - 5 points, l'émoussement affectif (8 items, - 6 points), l'alogie (5 items, - 1 point) et l'attention (3 items, - 2 points). Cette amélioration s'est poursuivie les 2 mois suivants.

Essai non randomisé

Krivoy *et al.*¹⁴⁶ ont évalué l'intérêt de l'association de la mémantine à un traitement antipsychotique sur les NSS.

Sujets

8 patients atteints de schizophrénie paranoïde sont inclus dans l'étude. Leur traitement antipsychotique habituel est la fluphénazine décanoate (25 – 37,5mg/2 semaines), le zuclopentixol 250mg/2 semaines ou la clozapine 250mg/j associée au zuclopentixol 200mg/2 semaines.

Traitements

Les sujets reçoivent 5 à 20mg/j de la mémantine pendant 6 semaines.

Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par les items concernés de l'échelle PANSS.

Résultats

Un patient s'est retiré de l'étude, les résultats sont donc calculés sur n= 7.

Au terme des 6 semaines, les scores PANSS relatifs aux symptômes négatifs ont significativement diminué par rapport aux scores initiaux.

Essai randomisé

De lucena *et al.*¹⁴⁷ ont étudié l'intérêt de la mémantine associée à la clozapine sur les NSS.

Sujets

Les patients atteints de schizophrénie résistante sont randomisés dans le groupe mémantine (5 à 20mg/j) (n= 10) ou placebo (n= 11) pendant 12 semaines (étude en double aveugle).

Critères d'évaluation

Les symptômes négatifs sont évalués par l'échelle BPRS (items relatifs aux NSS).

- Résultats

Dans le groupe mémantine, au terme des 12 semaines, les scores BPRS relatifs aux NSS ont diminué de 3,33 point, soit une diminution significative par rapport aux scores initiaux ($p < 0,001$).

Rezaei *et al.*¹⁴⁸ ont étudié l'intérêt de l'association de la mémantine à la rispéridone sur les NSS.

- Sujets

40 patients atteints de schizophrénie sont inclus dans l'étude.

- Traitement

Les sujets sont randomisés soit dans le groupe mémantine (10 à 20mg/j) soit dans le groupe placebo (n=20 par groupe) pendant 8 semaines.

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle PANSS relatives aux symptômes négatifs.

- Résultats

38 patients ont achevé l'étude (19 dans chaque groupe).

Au terme de l'essai, les NSS ont été significativement améliorés de manière plus importante dans le groupe mémantine ($p < 0,001$).

Les données bibliographiques sur l'intérêt des antagonistes des Rc NMDA sur l'apathie ont un faible niveau de preuve pour confirmer le bénéfice d'un traitement par mémantine sur les NSS.

3.2.2.9. Implication des traitements glutamatergiques : les modulateurs du site glycine, les agonistes du Rc glutamate métabotrope et les molécules glutamatergiques aux propriétés anti-inflammatoires ou antibiotiques

Essais randomisés

Molécules glutamatergiques aux propriétés antibiotiques : la minocycline

Kelly *et al.*¹⁴⁹ ont évalué le bénéfice d'associer de la minocycline à de la clozapine versus placebo sur les NSS.

- Sujets

Les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif sont randomisés soit dans le groupe minocycline (200mg/j)/clozapine (n= 29) soit placebo/clozapine (n= 23) pendant 10 semaines. Les critères d'inclusions sont notamment une posologie de clozapine $\geq 200\text{mg/j}$ depuis au moins 6 mois et la présence de symptômes positifs.

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle SANS.

- Résultats

Au terme de l'étude, bien que le score SANS total ne diffère pas entre les groupes, le facteur SANS relatif à l'abolition/apathie est significativement plus faible dans le groupe minocycline/clozapine par rapport au groupe placebo/clozapine (différence : $-0,22 \pm 0,09$; $p=0,012$). En revanche, les autres items SANS relatifs aux NSS (anhédonie, émoussement affectif, alogie) ne diffèrent pas entre les groupes.

Modulateurs de site glycine : la D-sérine et la bitopertine

Kantrowitz *et al.*¹⁵⁰ se sont intéressés, au bénéfice de la D-sérine à des posologies plus élevées (30 – 60 -120 mg/kg, selon une escalade de dose).

- Sujets

42 patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif et stabilisés par un traitement antipsychotique sont inclus dans l'étude. 12 sujets reçoivent la dose de 30mg/kg, 19 la dose de 60mg/kg et 16 la dose de 120mg/kg. Un des critères d'inclusion est la présence de NSS (score PANSS ≥ 20).

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle PANSS.

- Analyse statistique

Les données sont analysées par ANOVA et test – t.

- Résultats

Quelle que soit la dose testée (30 – 60 -120mg/kg), le score PANSS total est significativement plus faible au terme de l'étude (test –t, respectivement, $p< 0,01$; $p< 0,05$; $p< 0,001$). En revanche, le score PANSS relatif aux NSS est significativement réduit, uniquement pour la dose de 120mg/kg (test –t, $p< 0,001$).

Umbricht *et al.*¹⁵¹ ont évalué l'intérêt de la bitopertine (inhibiteur des transporteurs de glycine de type 1) sur les NSS, en association aux antipsychotiques.

- Sujets

Les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif, stabilisés par un traitement antipsychotique, sont randomisés dans les bras bioterpine 10mg/j (n= 82), 30mg/j (n=81), 60mg/j (n= 79) ou placebo (n= 81) pendant 8 semaines et avec un suivi ultérieur pendant 4 semaines.

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par les échelles PANSS et CGI relatives aux NSS.

- Résultats

De nombreux patients sont sortis du protocole en cours d'étude. Pour les groupes placebo et bioterpine, 10 des 11 sorties concernaient des raisons non liées à la tolérance. Pour les groupes bioterpine 30 et 60mg, respectivement 7/16 et 8/12 concernaient des problèmes de tolérance.

Concernant le score PANSS relatifs aux NSS (analyse *per* protocole), sa diminution, par rapport au groupe placebo, est significativement plus importante dans les groupes bioterpine 10mg/j (p= 0,049) et bioterpine 30mg/j (p= 0,03). En revanche, la réduction des scores PANSS est similaire dans les groupes bioterpine 60mg et placebo (diminution moyenne : -19% +/- 2% et -20% +/- 2%). En analyse en intention de traiter, ces résultats tendent uniquement vers la significativité par rapport au placebo (groupe 10mg/j ; p=0,07 et groupe bioterpine 30mg/j, p= 0,09). (Figure 37)

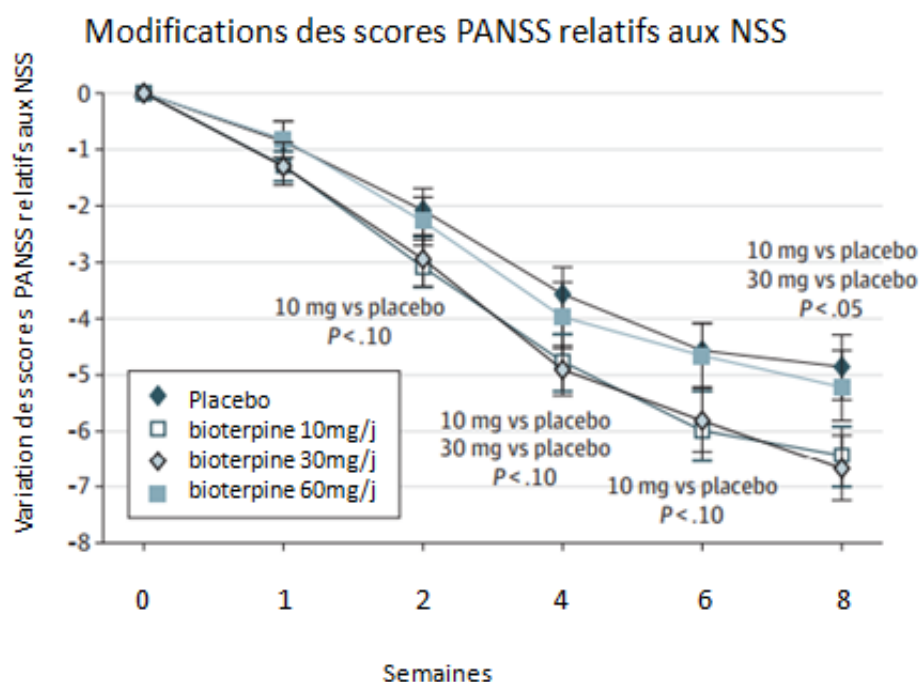


Figure 37 : Variations des scores PANSS relatifs aux NSS suite à un traitement par bioterpine 10 – 30 – 60mg/j (n 60 ; 57 ; 53) versus placebo (n= 61) (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

Concernant le score CGI relatif aux NSS (analyse *per protocole*), l'amélioration de la symptomatologie (de manière « importante » ou « très importante ») est apparue pour 36,6% des patients du groupe bioterpine 10mg/j *versus* 23,0% des patients du groupe placebo ($p= 0,03$). De même, cette amélioration concerne 30,2% des patients du groupe bioterpine 60mg/j ($p= 0,06$ *versus* placebo). En analyse en intention de traiter, les résultats sont similaires pour la bioterpine 10mg/j (groupe bioterpine 10mg ; 33.4% *versus* 19.50% et groupe placebo : 19,5%, $p= 0,02$).

En revanche, une étude¹⁵² évaluant l'intérêt de la bioterpine 5 ou 10mg/j *versus* placebo sur 24 semaines met bien en évidence une diminution significative du score PANSS relatif aux NSS mais pas de différence significative entre les groupes bioterpine (5 – 10mg/j) et placebo (groupe bioterpine 5mg : - 5,83 +/- 0,344 et bioterpine 10mg -6.30 +/- 0.356, $p= 0,344$ et 0,0989 *versus* placebo).

Agoniste des Rc glutamatergiques métabotropiques : le LY2140023 (promaglutemade méthionil)

Stauffer *et al.*¹⁵³ ont cherché à préciser le bénéfice du promaglutemade méthionil, en association aux antipsychotiques de seconde génération (AP2G), sur les NSS.

- Sujets

Les patients sont randomisés soit dans le groupe LY2140023 (40mg/j) soit dans le groupe placebo, pendant 16 semaines ($n= 82$ /groupe). Un des critères d'inclusion est la présence de symptômes négatifs (score des items PANSS ≥ 4 pour au moins 3 items ou ≥ 5 pour au moins 2 items parmi les 7). Après 1 semaine de traitement, la posologie peut être augmentée à 80mg/j, avec possibilité de la réduire à 40mg/j en cas d'intolérance.

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle NSA et PANSS.

- Résultats

La plupart des patients sont restés à 40mg/j.

Au terme de l'étude, bien que les scores NSA aient significativement diminué par rapport aux valeurs initiales (groupe LY2140023 : -2,7 ; $p= 0,034$ et groupe placebo : -3,6 ; $p= 0,003$), il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les groupes LY2140023 et placebo ($p=0,723$).

Il en est de même pour les scores PANSS qui diminuent par rapport aux valeurs initiales (groupe LY2140023 : -4,4 ; $p= 0,007$ et groupe placebo : -6.6 ; $p< 0,001$), mais sans mettre en évidence de différence entre les groupes LY2140023 et placebo ($p= 0,946$).

Molécules glutamatergiques aux propriétés anti-inflammatoires : la pregnenolone et la pioglitazone

Ritsner *et al.*¹⁵⁴ se sont intéressés au bénéfice de la pregnenolone sur les NSS.

- Sujets

60 patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif sont randomisés dans les groupes pregnenolone (50mg/j) ou placebo pendant 8 semaines.

- Critères d'évaluation

Les symptômes négatifs sont évalués par les échelles PANSS et SANS.

- Analyse statistique :

Les données sont analysées par un modèle linéaire mixte puis par une méthode de Tukey-Kramer.

- Résultats

La différence moyenne des scores PANSS est, pour le groupe pregnenolone de 64,6 et pour le groupe placebo de -2,5. La diminution des scores PANSS est plus importante dans le groupe pregnenolone que dans le groupe placebo ($p= 0,0017$). Plus particulièrement, les patients du groupe pregnenolone ont une réduction plus importante que ceux du groupe placebo en terme de retrait social apathique/passif ($p< 0,001$ et $p< 0,001$) mais également dans l'émoussement affectif ($p= 0,005$), la pauvreté des rapports ($p= 0,002$) et les pensées stéréotypées ($p= 0,002$). (Figure 38)

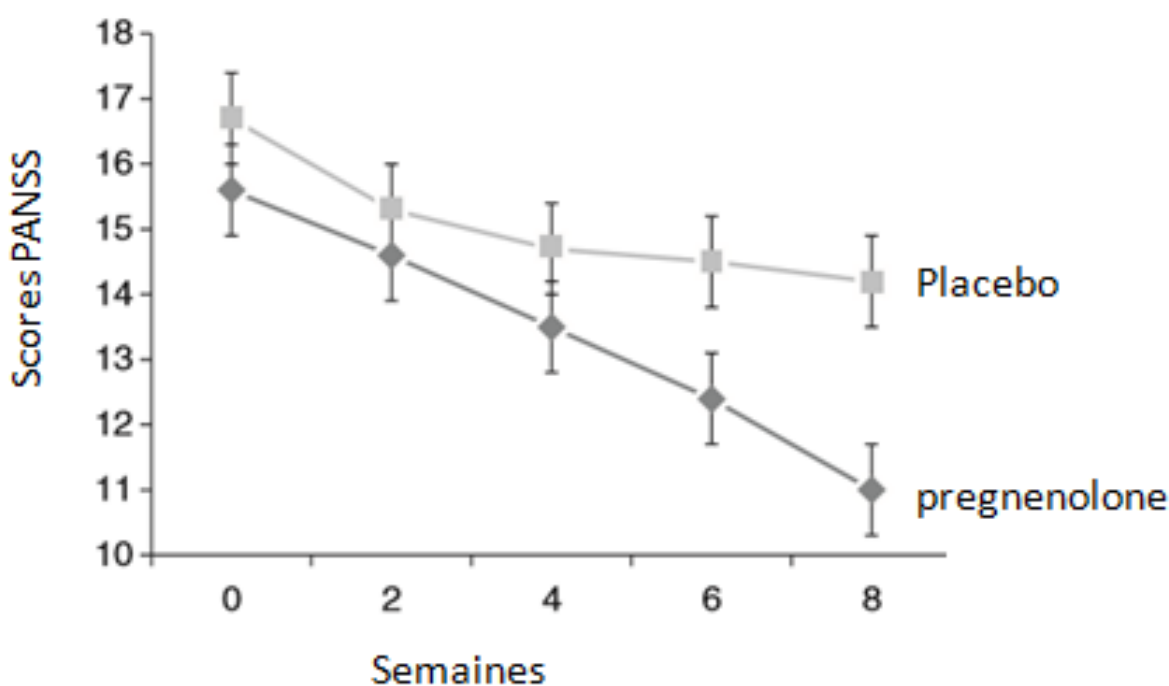


Figure 38 : Influence d'un traitement par pregnenolone 50mg/j versus placebo sur les scores PANSS relatifs aux NSS

De même, selon le score SANS, les NSS des patients du groupe pregnenolone diminuent de manière plus importante que ceux du groupe placebo (-12,2 +/- 11,2 *versus* -9,1 +/- 11,6 ; $p=0,003$). De plus, les items du scores SANS : avolition/apathie, anhédonie et émoussement affectif sont également plus faibles dans le groupe pregnenolone que placebo (respectivement, $p=0,032$; $p<0,001$ et $p=0,019$). Les items alogie et inattention sont similaires dans les 2 groupes ($p=0,051$ et $p=0,095$).

Iranpour *et al.*¹⁵⁵ ont évalué l'intérêt de la pioglitazone sur les NSS.

- Sujets

Les patients sont randomisés soit dans le groupe pioglitazone (30mg/j)/rispéridone (≤ 6 mg/j) soit dans le groupe placebo/rispéridone (≤ 6 mg/j) pendant 8 semaines ($n=21$ /groupe). Un des critères d'inclusion est un score PANSS relatifs aux NSS ≥ 20 .

- Critères d'évaluation

Les NSS sont évalués par l'échelle PANSS.

- Analyse statistique

Les données sont analysées par test -t.

- Résultats

Au terme de l'étude, les scores PANSS relatifs aux NSS diminuent, de manière plus importante dans le groupe pioglitazone/rispéridone (en moyenne de -5,55 (+/- 2,88)) que dans le groupe placebo/rispéridone (-2,30 (+/- 2,33)) (test -t, $p<0,01$) (Figure 39, p. 119). A noter que les scores de l'échelle d'Hamilton sont inchangés au cours de l'étude.

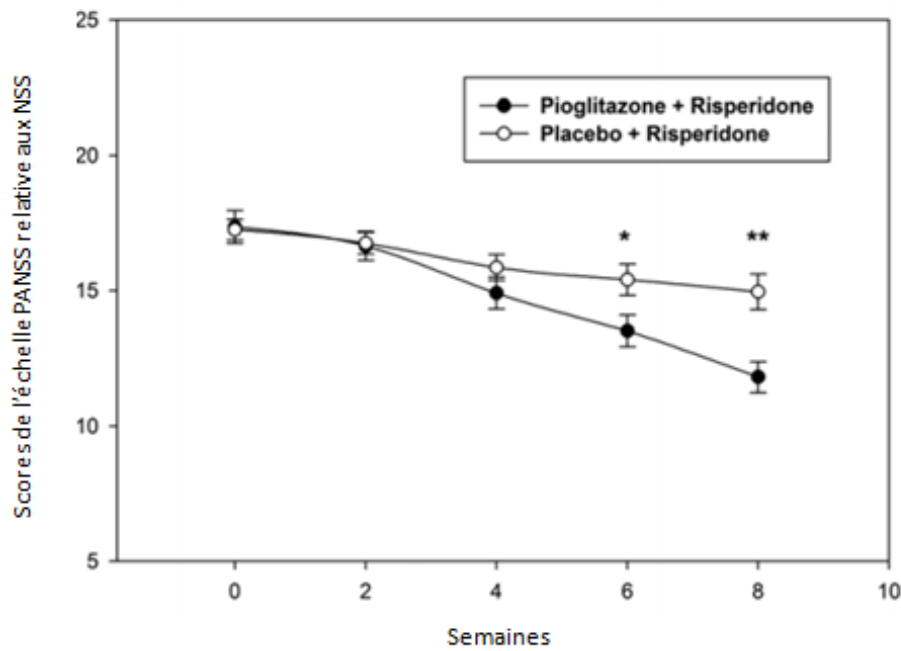


Figure 39 : Evolution des scores PANSS relatives aux NSS suite à un traitement par pioglitazone (30mg/j)/rispéridone ou placebo/rispéridone (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ (test -t)

Revue de la littérature

Modulateurs de site glycine : la D-sérine et la bitopertine

Cho *et al.*¹⁵⁶ ont passé en revue 7 études afin de déterminer l'intérêt de l'association de D-sérine aux antipsychotiques sur les NSS. L'analyse des résultats montre un effet bénéfique du traitement par D-sérine (généralement 30mg/j) sur les NSS avec une diminution plus importante du score PANSS que dans le groupe placebo ($p = 0,015$). Cependant, la méthodologie des études est très variable : notamment concernant le traitement (D-sérine associée à des séances d'entraînement cognitif) ou la sélection de patients (présence d'un anticorps contre une sous unité du Rc NMDA, entraînant son internalisation et réduction de sa neurotransmission) complique la comparaison des études.

Molécules glutamatergiques aux propriétés antibiotiques : la minocycline

Solmi *et al.*¹⁵⁷ ont réalisé une revue de la littérature sur l'intérêt de la minocycline sur les NSS. 6 études *versus* placebo sont analysées (Tableau 43, p. 120).

L'analyse des résultats des 6 essais randomisés révèle un effet bénéfique de la minocycline en réduisant les NSS par rapport aux groupes placebo ($p < 0,001$). Kelly *et al.*¹⁴⁹ montrent une diminution des items SANS relatifs à l'avolition/apathie dans le groupe minocycline ($p = 0,012$).

	Antipsychotiques	minocycline	Durée (semaines)	Evaluation	N	Auteurs	Résultats
Essais randomisés	clozapine	minocycline (200mg/j)	10	SANS	50	Kelly <i>et al.</i> 2015 ¹⁴⁹	Minocycline = placebo
	rispéridone	minocycline (200mg/j)	8	SANS, PANSS	33	Ghanizadeh <i>et al.</i> 2014 ¹⁵⁸	Minocycline>placebo (SANS) Différence N.S (PANSS)
	rispéridone	minocycline (200mg/j)	16	SANS, PANSS	92	Liu <i>et al.</i> 2014 ¹⁵⁹	Minocycline>placebo
	rispéridone	minocycline (200mg/j)	8	PANSS	40	Khodaie-Ardakani <i>et al.</i> 2014 ¹⁶⁰	Minocycline>placebo
	n/r	minocycline (200mg/j)	52	PANSS	144	Chaudhry <i>et al.</i> 2012 ¹⁶¹	Minocycline>placebo
	Olanzapine, rispéridone, quétiapine, clozapine, chlorpromazine	minocycline (200mg/j)	24	SANS	54	Levkovitz <i>et al.</i> 2010 ¹⁶²	Minocycline>placebo
Etude en ouvert	chlorpromazine	minocycline (150mg/j)	4	PANSS	22	Miyaoka <i>et al.</i> 2008 ¹⁶³	Minocycline>placebo
Cas rapporté	clozapine	minocycline (200mg/j)	12	BPRS (relatif aux NSS)	1	Qurashi <i>et al.</i> 2014 ¹⁶⁴	Amélioration des symptômes
	clozapine	minocycline (200mg/j)	6	BPRS	1		Amélioration (symptômes positifs)
	clozapine/amisulpride	minocycline (200mg/j)	24	SANS	1	Jhamnani <i>et al.</i> 2013 ¹⁶⁵	Amélioration des symptômes
	aripiprazole	minocycline (200mg/j)	8	SANS	1		Amélioration des symptômes
	clozapine, topiramate, olanzapine, rispéridone, lithium, lamotrigine, aripiprazole	minocycline (100mg/j)	4 ans	SANS	1	Kelly <i>et al.</i> 2011 ¹⁶⁶	Amélioration des symptômes
	clozapine	minocycline (100mg/j)	16	SANS	1		Amélioration des symptômes

Tableau 43 : Récapitulatif des études répertoriées par Solmi *et al.*¹⁵⁷ (n/r : non renseigné, N.S : Non significatif)

Les données retrouvées dans la littérature révèlent un effet positif des molécules glutamatergiques aux propriétés antibiotiques (minocycline) ou anti-inflammatoires (pregnenolone ou pioglitazone) sur les NSS et plus particulièrement sur l'apathie/avolition. En revanche, concernant les modulateurs du site glycine, les agonistes glutamatergiques métabotropiques bien que pouvant entraîner une réduction des NSS, leur efficacité ne semble pas différer d'un placebo. Cette classe pharmacologique constitue une piste nouvelle de recherche pour la prise en charge des NSS. Les données sont encore peu nombreuses et des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer leur bénéfice.

3.2.2.10. Molécules GABAergiques : Agonistes partiels des Rc nicotiniques $\alpha 7$ ($\alpha 7$) (encenicline, TC-5619, RG3487 et ABT-126)

Essai randomisé

EVP-6124 (encenicline)

Kefee *et al.*¹⁶⁷ se sont intéressés à l'intérêt de l'EVP-6124 (encenicline, agoniste partiel des Rc $\alpha 7$) sur les NSS.

- Sujets

Les patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif, stabilisés par un traitement AP2G, sont randomisés soit dans le bras encenicline (0.27mg/j), soit encenicline (0.9mg/j), soit placebo pendant 12 semaines (n= 92/groupe) (étude en double aveugle, de phase 2).

- Critères d'évaluation

L'évaluation des NSS, par l'échelle PANSS au jour 77, fait l'objet d'un objectif secondaire.

- Analyse statistique

Les différences des scores par rapport aux valeurs initiales sont effectuées à l'aide d'un modèle linéaire mixte.

- Résultats

Au jour 77, les différences moyennes des scores PANSS relatifs aux NSS par rapport aux valeurs initiales sont, pour le groupe placebo de -0.71, pour le groupe encenicline 0.27mg/j de -1.18 et pour le groupe encenicline 0.9mg/j de -1.44. Une diminution significative du score PANSS relatifs aux NSS est uniquement observée pour le groupe encenicline 0.9mg/j ($p= 0.028$). (Figure 40)

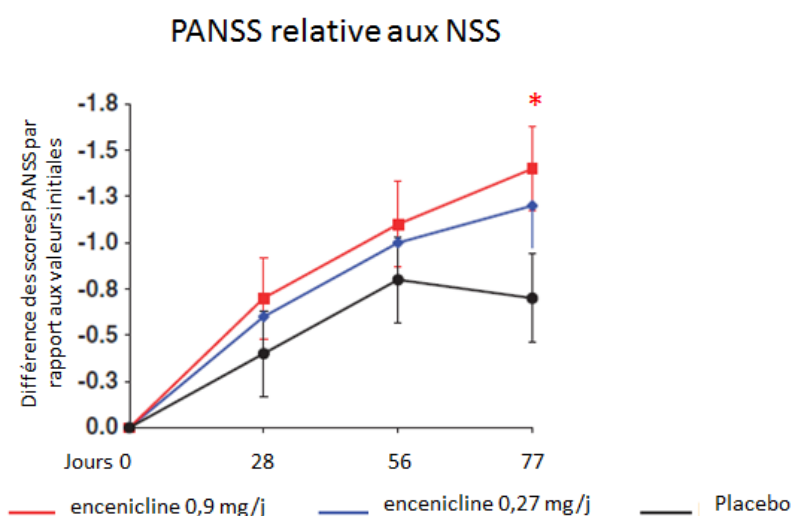


Figure 40 : Influence d'un traitement par encenicline 0.9mg/j, encenicline 0.27mg/j ou placebo sur la différence des scores PANSS relatifs aux NSS (Résultats exprimés en moyenne +/- écart-type)

* $p= 0.028$ encenicline 0.9mg versus placebo

Malgré ces résultats de phase II encourageants, les résultats de phase III n'étant pas concluants, le développement de l'encinicline a été suspendu (Kantrowitz *et al.* 2017¹⁶⁸).

TC-5619

D'autres molécules agonistes partielles des Rc $\alpha 7$ sont également évaluées. L'intérêt du TC-5619 est évalué sur 185 patients atteints de schizophrénie, traités par AP2G, avec une augmentation progressive des doses de 1 à 25mg/j toutes les 4 semaines *versus* placebo pendant 12 semaines (Lieberman *et al.* 2013¹⁶⁹). Les résultats montrent une amélioration des NSS suite au traitement par TC-5619 (sores PANSS, $p=0.03$). Ensuite, une étude de phase II est réalisée sur 477 patients traités par antipsychotiques randomisés dans les groupes TC-5619 5mg/j, TC-5619 50mg/j ou placebo) sur 24 semaines. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence significative des scores PANSS, quelle que soit la dose testée par rapport au groupe placebo (Walling 2015¹⁷⁰).

RG3487

Quant à Umbricht *et al.*¹⁵¹, ils se sont intéressés au bénéfice du RG3487 sur les NSS.

- Sujets

215 patients atteints de schizophrénie, stabilisés par AP2G, sont randomisés dans les bras RG3487 5mg/j, RG3487 15mg/j, RG3487 50mg/j ou placebo pendant 8 semaines (étude en double aveugle, de phase 2).

- Critères d'évaluation

L'évaluation des NSS par les échelles PANSS et NSA fait l'objet des objectifs secondaires.

- Résultats

Au terme des 8 semaines, l'analyse des scores NSA ne met pas en évidence de différence significative par rapport au groupe placebo (ANCOVA, groupe RG3487 5mg/j : $p=0.1$, groupe RG3487 15mg/j : $p=0.09$, groupe RG3487 50mg/j : $p=0.9$).

Les patients sont ensuite divisés en fonction du degré de sévérité des NSS : modéré à sévère (PANSS >15) et absence de NSS. Il en résulte qu'un traitement par RG3487 5mg/j et 50mg/j entraîne une réduction significative des scores NSA (respectivement, $p=0.04$ et $p=0.003$).

Un traitement par RG3487 50mg/j entraîne une diminution significative des scores NSA par rapport au groupe placebo dès la 4^e semaine. En revanche, pour le RG3487 5mg/j, la différence n'est significative qu'à la 8^e semaine (pas d'analyse disponible entre la 4^e et la 8^e semaine).

ABT-126

Enfin, Haig *et al.*¹⁷¹ ont étudié l'intérêt de l'ABT-126 sur les NSS. 207 patients atteints de schizophrénie, stabilisés par un traitement antipsychotique, sont randomisés dans les bras suivants : ABT-126 10mg/j, ABT-126 25mg/j ou placebo pendant 12 semaines (étude en double aveugle, de phase 2). Cependant aucune diminution significative des NSS (scores SANS) par rapport au groupe placebo n'est mise en évidence.

L'intérêt des molécules GABAergiques (agonistes des Rc $\alpha 7$) semble controversé, mis à part le RG34875 qui aurait un effet bénéfique sur les NSS, résultats à prendre avec précaution étant donné le faible nombre de publications et leur faible niveau de preuve.

3.3. Essais cliniques relatifs à la prise en charge pharmacologique de l'apathie

3.3.1. Essais cliniques : apathie dans un contexte de dépression

Cinq essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans le cadre de troubles dépressifs ont été trouvés (Tableau 44).

Phase	Bras expérimental		Bras interventionnel	N	Critère d'évaluation	Objectif	Critère inclusion	Durée (semaines)	Statut
	Classe thérapeutique	Molécule							
Phase 4	IRNaS	duloxétine (60 – 120mg/j)	escitalopram (10 – 20mg/j)	483	AES	Primaire	Traitement antérieur par ISRS (TDM) AES-C >30	8	Terminé
Phase 2	ISRS + ISRN	sertraline (150mg) + reboxétine (4 - 6mg/j) (bithérapie)	sertraline (150mg/j) ou reboxétine (6mg/j) ou placebo (monothérapie)	510	Score total MADRS	Primaire	TDM	8	Terminé
Phase 4	IRNaDA	bupropion	NA		AES	Primaire	AES < 10	6	Terminé
Phase 4	Psychostimulant	lisdexamfetamine dimesylate (30 – 50mg/j)	placebo	33	Ralentissement / apathie (items MADRS)	Primaire	TDM avec une réponse partielle aux ISRS ou ISRN MADRS $\geq$ 10 (items 1 ; 2 ; 6 ; 7 ; 8)	4	Terminé
Phase 3	IRNaS	levomilnacipran (20 – 120mg/j)	quetiapine (150 – 300mg/j)	60	AES	Secondaire	TDM		En recrutement

Tableau 44 : Récapitulatif des essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans un contexte de schizophrénie, NA = Non applicable (études interventionnelles)

Un premier essai clinique vise à évaluer le bénéfice sur les symptômes résiduels de la dépression (tels que l'apathie), de la modification du traitement antidépresseur habituel de patients pour la duloxétine ou l'escitalopram.

- Critères d'évaluation :

L'évolution des scores AES appartient aux objectifs primaires.

- Analyse statistique :

Les données sont analysées par un modèle mixte.

- Résultats :

A la 8^e semaine, les scores AES ont diminué de 13,88 (+/-0,54) dans le groupe duloxétine et de 13,50 (+/- 0,54) dans le groupe escitalopram. La différence moyenne entre les 2 groupes n'est pas significative (-0,38, p= 0,612). Il est en de même pour les items « comportement » (p= 0,665), « cognition » (p= 0,504) et « émotion » (p= 0,489) de l'échelle AES.

Un second essai clinique évalue l'intérêt du lisdexamfétamine dimesylate sur les symptômes résiduels de la dépression de sujets ayant partiellement répondu à un ISRS ou ISRN.

- Critères d'évaluation :

Les modifications de l'apathie et ralentissement sont évalués par l'échelle MADRS dans les objectifs primaires.

- Analyse statistique :

Les données sont analysées par un test – t.

- Résultats :

Au terme des 4 semaines de l'essai, les scores MADRS du groupe lisdexamfétamine dimesylate ont diminué de 7,08 (+/- 5,03) et dans le groupe placebo de 3,49 (+/- 4,66). Les scores ont donc diminué de manière significativement plus importante dans le groupe lisdexamfétamine dimesylate (p< 0,05).

Les résultats de 3 autres essais ne sont pas disponibles.

Un essai évalue le bénéfice d'une bithérapie par sertraline + reboxétine *versus* une monothérapie par sertraline ou reboxétine, pendant 8 semaines, dans la dépression. La sertraline est administrée à la posologie de 150mg/j. La reboxétine est administrée à la posologie de 2 – 4 – 6mg/j. L'évolution des scores AES appartient aux objectifs primaires.

Un 2^e essai clinique évalue l'intérêt du bupropion pendant 6 semaines dans la dépression. L'évolution des scores AES appartient également aux objectifs primaires. Enfin, un 3^e essai clinique, actuellement en cours de recrutement, s'intéresse au bénéfice du levomilnacipran *versus* la quétiapine pendant 8 semaines dans la dépression. L'évolution des scores MADRS appartient aux objectifs primaires.

3.3.2. Essais cliniques : apathie dans un contexte de schizophrénie

Quatre essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie chez des patients atteints de schizophrénie ont été trouvés (Tableau 45).

Phase	Bras expérimental		Bras interventionnel	N	Critère d'évaluation	Type d'objectif	Critère inclusion	Durée (semaines)	Statut
	Classe thérapeutique	Molécule							
Phase 3	Agoniste partiel des Rc D ₂	brexpiprazole (1 - 4mg/j)	NA	49	NNS (PANSS)	secondaire	- Schizophrénie - 1 ^{er} épisode ≤5 ans - PANSS (total) ≤80 - PANSS (NSS) ≥ 4 pour au moins 1 item	16	Terminé
Phase 2	Ocytocique de synthèse ou AChEI	oxytocine (24UI) ou galantamine (24mg/j)	placebo	86	NSS (SANS)	Secondaire	-Schizophrénie ou troubles schizoaffectif - SANS ≥20	6	Terminé
Phase 4	Antagonistes des Rc D ₂ /D ₃	amisulpride (400 – 800mg/j) + rispéridone (4 – 8mg/j)	NA	37	NSS (SANS)	Secondaire	- Schizophrénie chronique - PANSS ≥ 60 - PANSS ≥4 pour un des items relatifs aux symptômes positifs	8	Terminé
Phase 4	Agoniste partiel des Rc nicotiniques	varenicilline	placebo	10	NSS (PANSS)	secondaire	- Schizophrénie - Troubles schizoaffectif - Traitement par antipsychotiques (≥4 semaines) - Dépendance à l'alcool - Dépendance à la nicotine	8	Terminé

Tableau 45 : Récapitulatif des essais cliniques relatifs à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans un contexte de schizophrénie, AChEI : inhibiteurs d'acétylcholinestérase, NA = Non applicable (études interventionnelles)

Concernant la schizophrénie, un premier essai clinique évalue l'intérêt d'une monothérapie par brexpiprazole chez des adultes ayant récemment développé un épisode de schizophrénie.

- Critères d'évaluation :

L'objectif primaire était l'évolution du score PANSS total à la 16^e semaine. L'objectif secondaire visait à mesurer l'évolution des scores PANSS relatifs à 4 des 7 items relatifs aux NSS (le retrait social apathique ou passif, l'évitement social actif, l'émoussement affectif et les troubles de la pensée abstraite).

- Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée par une analyse de modèles mixtes.

- Résultats :

24 patients n'ont pas terminé l'étude (10 perdus de vue, 3 en raison d'effets indésirables, 3 pour un critère de sortie d'étude, 6 sorties provenant des patients, 1 pour déviation au protocole et 1 pour manque d'efficacité). Sur les 49 patients inclus, les résultats montrent, à

la 16^e semaine, une diminution des scores PANSS totaux de 10,2 (+/-2,1) par rapport aux valeurs initiales ($p < 0,0001$).

De plus, les scores PANSS relatifs à 4 items des NSS diminuent également après 16 semaines de traitement (-2,0 +/-0,4, $p < 0,0001$)

Un second essai s'intéresse à l'intérêt de la galantamine ou de l'oxytocine (spray nasal) *versus* placebo sur les NSS.

- Critères d'évaluation :

Les sujets sont randomisés en 3 groupes : oxytocine + placebo (n= 15), galantamine + placebo (n= 19) et placebo + placebo (n= 19).

L'objectif primaire est l'évolution du score SANS total après 6 semaines de traitement. L'objectif secondaire est le suivi plus particulier des items relatifs à l'avolition/apathie, à l'anhédonie et l'émoussement affectif de l'échelle SANS.

- Analyse statistique :

Les analyses statistiques ne sont pas disponibles.

- Résultats :

Etant donné l'absence d'analyse statistique disponible, il est impossible de conclure à la significativité (ou non) des résultats ci-dessous.

A la 6^e semaine, les scores SANS totaux ont diminué, dans le groupe oxytocine + placebo, de 1,83 (+/- 3,74), dans le groupe galantamine + placebo, de 2,53 (+/- 4,34) et dans le groupe placebo, de 1,00 (+/- 4,41).

Concernant l'item avolition/apathie, les scores SANS ont diminué uniquement dans les 2 groupes traitement : réduction de 0,05 (+/-0,48) dans le groupe oxytocine + placebo et de 0,16 (+/- 0,69) dans le groupe galantamine + placebo. En revanche, dans le groupe placebo + placebo, les scores SANS- avolition/apathie ont augmenté de 0,05 (+/- 0,46).

Concernant l'item anhédonie, les scores SANS ont également uniquement diminué dans les 2 groupes de traitement, de 0,09 (+/- 0,38) dans groupe oxytocine + placebo et de 0,14 (+/- 0,38) dans le groupe galantamine + placebo. En revanche, dans le groupe placebo + placebo, les scores SANS-anhédonie ont augmenté de 0,12 (+/- 0,47).

Ensuite, concernant l'item alogie, les scores SANS ont diminué dans les 3 groupes (groupe oxytocine + placebo -0,04(+/- 0,46), groupe galantamine + placebo -0,10 (+/-0,31) et groupe placebo + placebo -0,19 +/-0,31)).

Enfin, concernant l'item émoussement affectif, les 3 groupes ont vu leurs scores SANS diminuer (groupe oxytocine + placebo -0,19(+/- 0,36), groupe galantamine + placebo -0,17 (+/-0,40) et groupe placebo + placebo -0,19 (+/-0,38)).

Un troisième essai clinique évalue le bénéfice d'un traitement par amisulpride + rispéridone sur les fonctions cognitives des sujets.

- Critère d'évaluation :

L'évolution des NSS de l'échelle PANSS fait l'objet des objectifs secondaires.

Enfin, un essai étudie spécifiquement l'intérêt de la varenicilline chez des patients atteints de schizophrénie dépendants à l'alcool et à la nicotine.

- Critère d'évaluation :

L'amélioration des symptômes négatifs (PANSS relatifs aux NSS) fait partie des objectifs secondaires.

- Résultats :

L'utilisation de la varenicline s'est avérée peu efficace en raison des effets secondaires qu'elle engendrait sur cette population. De plus, les scores PANSS relatifs aux symptômes négatifs, positifs ou généraux n'ont pas diminué suite au traitement.

Que ce soit concernant la dépression ou la schizophrénie, les essais cliniques relatifs à la prise en charge pharmacologique de l'apathie sont très rares. Selon les résultats disponibles, concernant l'apathie associée à la dépression, seule la lisdexamfétamine entraîne une diminution significative de l'apathie. Concernant les NSS, seul le brexpiprazole entraîne une réduction significative. Cependant, ces données ont un niveau de preuve faible.

4. Discussion

4.1. Molécules d'intérêt sur un modèle de déficit de motivation pharmacologiquement induit chez l'animal

Le bénéfice du bupropion, du MSX-3 et de la sélégiline sur les performances motivationnelles des rats serait dû aux potentiels catécholaminergiques de ces molécules, sans cependant, qu'un mécanisme soit clairement élucidé^{34 172 173}. Par ailleurs, le contrebalancement, uniquement partiel du déficit de motivation par les agonistes des Rc D₁, avec une courbe effet-dose en « U » inversé, fait émettre aux auteurs, plusieurs hypothèses : une restauration non optimale de la neurotransmission dopaminergique après déplacement

de l'ecopipam des Rc D₁ ou une modification de l'appétit ou des préférences alimentaires suite à l'administration de fortes doses d'agonistes des Rc D₁. Le contrebalancement des déficits induits par les antagonistes des Rc D₂, grâce aux antagonistes des Rc A₂ semble plus efficace que les antagonistes A₁. Ces résultats pourraient s'expliquer par les localisations proches des Rc D₂ et des Rc A₂ (neurones striés GABAergiques), participant ainsi à des voies dopaminergiques similaires³¹. De plus, l'halopéridol n'entraîne pas de déficit de motivation chez des souris A_{2A}R KO. Plusieurs hypothèses sont soulevées : une altération fonctionnelle des Rc D₂ striataux, attribuable à la délétion des Rc A₂ ou une augmentation du nombre de molécules pouvant potentiellement entrer en compétition avec l'halopéridol pour se fixer sur les Rc D₂, ou encore une altération de la transduction de cascade intracellulaire (voie commune entre les Rc A₂ et les Rc D₂)³¹.

Les pistes mécanistiques relatives à l'efficacité potentielle des agonistes des Rc nicotiniques en test d'interactions sociales ne sont pas évoquées.

Concernant la potentialisation de l'association de rispéridone à la mirtazapine ou à l'escitalopram, des hypothèses mécanistiques sont également évoquées. Ainsi, le bénéfice de la mirtazapine pourrait s'expliquer par son activité antagoniste des Rc adrénergiques α_2 (cortex préfrontal) activant les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, influant sur les NSS. La rispéridone est également antagoniste des Rc adrénergiques α_2 , 5-HT_{2A} et 5-HT₇, influant potentiellement également sur les symptômes type NSS¹⁷⁴.

Enfin, concernant la cariprazine, il est nécessaire de réaliser des investigations supplémentaires pour confirmer cette efficacité sur les symptômes type NSS mais ces propriétés pharmacologiques agonistes des Rc 5-HT_{1A} et agonistes des Rc D₃ et D₂ semblent intéressantes⁴².

Bien que ces données précliniques soient encourageantes, elles sont à prendre avec précaution. En effet, l'induction pharmacologique d'un déficit de motivation mime uniquement une piste pharmacologique responsable de l'apathie ou des NSS et ne peut pas modéliser toutes les voies de neurotransmission probablement impliquées dans ces troubles.

4.2. Molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie liée à la dépression

Bien que le nombre de publications et leur niveau de preuve soient extrêmement minces, l'intérêt potentiel des antidépresseurs sur l'apathie s'appuie sur une hypothèse pharmacologique pouvant influencer ce syndrome. En effet, le système dopaminergique (en particulier ciblé sur l'aire tegmentale ventrale et le striatum ventral), serait impliqué dans la motivation et l'apathie, illustrant le bénéfice potentiel de molécules dopaminergiques telles que le bupropion. En revanche, l'influence contradictoire des ISRS sur l'apathie rend le rôle de la sérotonine incertain. Cependant, l'apathie consécutive aux ISRS serait classe-dépendante et dose-dépendante. De plus, Marangell *et al.*⁵² ont montré le bénéfice de l'olanzapine sur l'apathie induite par les ISRS. Ainsi, ce résultat conforterait l'implication du

système dopaminergique dans l'apathie. En effet, le bénéfice de l'olanzapine pourrait reposer sur ses propriétés dopaminergiques, liées à son activité intrinsèque, qui contrebalanceraient l'inhibition de libération de la dopamine dans le lobe frontal par un traitement à long terme par ISRS.

Par ailleurs, les données de la littérature concernant l'influence des antipsychotiques, des psychostimulants et des antagonistes des Rc NMDA témoignent du bénéfice de ces molécules sur l'apathie liée à la dépression. Cependant, les échantillons sont beaucoup trop faibles (cas rapportés) pour permettre d'en faire ressortir une hypothèse mécanistique et une conduite thérapeutique.

Inversement, l'unique donnée de la littérature sur l'influence de l'association d'escitalopram et de méthylphénidate ne met pas en évidence de bénéfice mais le niveau de preuve est trop faible pour conclure à l'absence d'intérêt.

4.3. Molécules d'intérêt dans la prise en charge de l'apathie, élargie aux symptômes négatifs de la schizophrénie

Les données de la littérature relatives à l'intérêt des antipsychotiques atypiques sont en faveur des antipsychotiques atypiques, et plus particulièrement de l'olanzapine. Son bénéfice peut s'expliquer par son profil d'activité pharmacologique d'antagoniste des Rc 5-HT_{2A}.

Concernant les molécules sérotoninergiques, les données de la littérature sont minces. Elles donnent des résultats satisfaisants pour les antagonistes des Rc 5-HT₃ mais leur intérêt est réduit de par leur action sur l'intervalle QT et leur association probable à d'autres molécules allongeant cet intervalle. Les données relatives aux agonistes des Rc 5-HT_{2C} (vigabasérine) et agonistes des Rc 5-HT_{1A} (cariprazine) sont intéressantes mais à niveau de preuve beaucoup trop faible pour conclure à leur efficacité sur la prise en charge des NSS.

Les résultats de la littérature relatifs à l'intérêt des psychostimulants sont divergents. Bien que les données semblent en faveur d'un bénéfice corrélé à la sévérité des NSS ou à la prédominance des NSS, ces résultats sont à prendre avec précaution en raison de leur faible niveau de preuve.

Bien que les études relatives à l'évaluation de l'intérêt des antidépresseurs dans les NSS soient nombreuses, le mécanisme sous-tendant cette potentielle efficacité n'est pas élucidé (serait en relation avec les propriétés sérotoninergiques des molécules). Les résultats sont globalement en faveur des antidépresseurs sur les NSS, en particulier, la fluoxétine, la duloxétine, la ritansérine, la trazodone et la mirtazapine.

Les données de la littérature semblent être en faveur de l'intérêt du topiramate sur les NSS. Cependant, les données restent peu nombreuses et le mécanisme relatif à cette efficacité n'est pas élucidé. Une des pistes évoquée serait en lien avec sa propriété à moduler la neurotransmission glutamatergique¹³⁰.

D'après les données relatives à l'intérêt des IMAO-B sur les NSS, les résultats sont en faveur de la sélégiline ou de la rasagiline. En raison du peu de publications et de leur trop faible niveau de preuve, il est difficile de conclure à son efficacité. Cependant, les quelques bénéfices rapportés sembleraient conforter la piste de la corrélation entre les NSS et l'hypofonctionnement dopaminergique.

Concernant les antagonistes des Rc NMDA (mémantine), les données bibliographiques rapportent un bénéfice de la mémantine sur les NSS. Cependant, ces données ont un niveau de preuve trop faible pour confirmer son efficacité. Plusieurs pistes mécanistiques sont tout de même évoquées avec prudence. Ainsi, la schizophrénie pourrait être associée aussi bien à un hypo fonctionnement glutamatergique qu'à un hyper fonctionnement glutamatergique, à savoir qu'un hypo ou hyper fonctionnement glutamatergique est neurotoxique. La mémantine, en tant qu'antagoniste des Rc NMDA pourrait, dans certains cas, réguler le fonctionnement de ces Rc NMDA. Une autre piste serait une potentielle activité antagoniste des Rc 5-HT₃ de la mémantine, améliorant les NSS. Enfin, l'amélioration des NSS par la mémantine pourrait être due à ses propriétés neuroprotectrices (restauration des taux de magnésium, production cellulaire de « Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF »).¹⁴⁸

Les données de la littérature retrouvées semblent en faveur d'un bénéfice sur les NSS, et plus particulièrement sur l'apathie/avolition, de la minocycline (propriétés glutamatergiques et antibiotiques) et de la pregnenolone et pioglitazone (propriétés glutamatergiques et anti-inflammatoires). Ces pistes thérapeutiques sont envisagées en raison de leur potentialité à moduler positivement la transmission glutamatergique et réguler l'hypofonctionnement glutamatergique retrouvé dans la schizophrénie. La piste de la minocycline est plus particulièrement évoquée en raison de sa capacité à augmenter l'expression des Rc GluR1, impliqués dans la schizophrénie, de son activité anti-inflammatoire (hypothèse du lien neuroinflammation neuronale et NSS) et de ses potentielles propriétés neuroprotectrices¹⁴⁹. Les données relatives à la minocycline semblent être encourageantes mais restent à confirmer. Par ailleurs, des pistes mécanistiques relatives l'action de la pregnenolone et la pioglitazone sont également évoquées, telles que la modulation des systèmes GABA_A, NMDA et dopaminergiques¹⁵⁴. Les données sont néanmoins insuffisantes pour élucider clairement le mécanisme impliqué.

Enfin, la piste des agonistes des Rc $\alpha 7$ est évoquée en raison de la présence importante de ces récepteurs dans des régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage, la mémoire et la cognition (hippocampe et cortex cérébral)¹⁷¹. Cependant, peu de molécules ont, actuellement, donné des résultats concluants sur les NSS.

III. Conclusion

D'après les recommandations de la WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry)¹⁷⁵ et de la NICE (National Institute for Health and Care Excellence), en cas de

dépression légère à modérée, les recommandations de première intention sont les interventions psychosociales et les thérapies cognitivo-comportementales. En cas de dépression légère à modérée, avec réponses insuffisantes aux thérapies de première intention, ou en cas de dépression modérée à sévère, le traitement antidépresseur de choix sont les ISRS. En effet, le rapport bénéfice/risque en faveur de cette classe pharmacologique). Ainsi, par rapport aux autres ISRS, la fluvoxamine et la fluoxétine seraient associées à un plus grand nombre d'interactions médicamenteuses et la paroxétine plus fréquemment à un syndrome de sevrage.

D'après les recommandations de la WFSBP ¹⁷⁶ et de la NICE, concernant la schizophrénie (premier épisode ou épisodes multiples), le choix de l'antipsychotique par voie orale doit être effectué en prenant en compte le risque de survenue d'effets indésirables de type métaboliques, extrapyramidaux, cardiovasculaires (notamment tel que l'allongement de l'espace QT) et hormonaux afin que la balance bénéfice/risque soit en faveur du patient. Ainsi, les AP1G et les AP2G, à la dose efficace la plus faible possible, ont leur place dans la prise en charge d'un premier épisode de schizophrénie, avec une surveillance particulièrement rapprochée de la survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables majeurs des AP1G sont les effets extrapyramidaux. En raison du risque plus faible de survenue d'effets indésirables de type extrapyramidal avec les AP2G, il est tout de même recommandé de privilégier leur utilisation en cas de premier épisode de schizophrénie. En ce qui concerne les NSS, Hasan *et al.* ¹⁷⁶ distinguent les NSS primaires, en tant que symptômes de la schizophrénie et les NSS secondaires aux symptômes positifs (par exemple : retrait social consécutif à des idées paranoïdes). Certains AP2G ont un intérêt dans la prise en charge des NSS primaires tels que l'amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine). En revanche, concernant les NSS secondaires, les AP1G et les AP2G ont une efficacité similaire. Par ailleurs, le risque accru de développer un syndrome métabolique secondaire à un traitement par AP2G (*a fortiori* suite à un traitement au long cours), requiert une surveillance rapprochée. Les recommandations relatives à la prise en charge des NSS conseillent d'utiliser de préférence des AP2G et plus particulièrement l'amisulpride et l'olanzapine, qui ont montré les meilleurs niveaux de preuve. L'association d'antidépresseurs (en particulier la mirtazapine) aux antipsychotiques constituent également une piste intéressante.

L'apathie impacte fortement le pronostic, le fonctionnement et la qualité de vie des patients atteints de pathologies psychiatriques (dépression et schizophrénie). La compréhension de ce trouble psycho-comportemental est essentielle pour le développement et la mise œuvre de thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques efficaces.

Bibliographie

1. Marin, R. S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **3**, 243–254 (1991).
2. Ishii, S., Weintraub, N. & Mervis, J. R. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **10**, 381–393 (2009).
3. Starkstein, S. E. Apathy and withdrawal. *Int. Psychogeriatr.* **12**, 135–137 (2000).
4. Robert, P. *et al.* Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur. Psychiatry* **24**, 98–104 (2009).
5. Marin, R. S., Biedrzycki, R. C. & Firinciogullari, S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* **38**, 143–162 (1991).
6. Lueken, U. *et al.* Development of a short version of the Apathy Evaluation Scale specifically adapted for demented nursing home residents. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **15**, 376–385 (2007).
7. Starkstein, S. E. *et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **4**, 134–139 (1992).
8. Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E. & Kremer, J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* **158**, 872–877 (2001).
9. Cummings, J. L. *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308–2314 (1994).
10. Robert, P. H. *et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **17**, 1099–1105 (2002).
11. Sockeel, P. *et al.* The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 579–584 (2006).

12. Zahodne, L. B. *et al.* Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **24**, 677–683 (2009).
13. Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A. & Defebvre, L. The Lille Apathy Rating Scale: validation of a caregiver-based version. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 845–849 (2008).
14. Echelle d'évaluation de la démotivation (EAD) chez la personne âgée - Les articles et les publications - Par les professionnels - Publications - Vous êtes un professionnel de santé - Centre Hospitalier Esquirol de Limoges. Available at: <http://www.ch-esquirol-limoges.fr/Vous-etes-un-professionnel-de-sante/Publications/Par-les-professionnels/Les-articles-et-les-publications/Echelle-d-evaluation-de-la-demotivation-EAD-chez-la-personne-agee>. (Accessed: 12th February 2017)
15. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **23**, 56–62 (1960).
16. Montgomery, S. A. & Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **134**, 382–389 (1979).
17. Rothschild, A. J. The Rothschild Scale for Antidepressant Tachyphylaxis: reliability and validity. *Compr. Psychiatry* **49**, 508–513 (2008).
18. Yesavage, J. A. *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* **17**, 37–49 (1982).
19. Andreasen, N. C. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 49–58 (1989).
20. Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opfer, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261 (1987).

21. Alphas, L. D., Summerfelt, A., Lann, H. & Muller, R. J. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* **25**, 159–163 (1989).
22. Axelrod, B. N., Goldman, R. S. & Alphas, L. D. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. *J. Psychiatr. Res.* **27**, 253–258 (1993).
23. Guy, W., National Institute of Mental Health (U.S.), Psychopharmacology Research Branch & Early Clinical Drug Evaluation Program. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. (U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976).
24. Overall, J. E. & Gorham, D. R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* **10**, 799–812 (1962).
25. Abrams, R. & Taylor, M. A. A rating scale for emotional blunting. *Am. J. Psychiatry* **135**, 226–229 (1978).
26. Garin, O. *et al.* Validation of the ‘World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2’ in patients with chronic diseases. *Health Qual. Life Outcomes* **8**, 51 (2010).
27. Chong, T. T.-J. & Husain, M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. in *Progress in Brain Research* **229**, 389–426 (Elsevier, 2016).
28. Bardgett, M. E., Depenbrock, M., Downs, N., Points, M. & Green, L. Dopamine modulates effort-based decision making in rats. *Behav. Neurosci.* **123**, 242–251 (2009).
29. Farrar, A. M. *et al.* Adenosine A2A receptor antagonism reverses the effects of dopamine receptor antagonism on instrumental output and effort-related choice in the rat:

- implications for studies of psychomotor slowing. *Psychopharmacology (Berl.)* **191**, 579–586 (2007).
30. Mott, A. M. *et al.* The adenosine A2A antagonist MSX-3 reverses the effects of the dopamine antagonist haloperidol on effort-related decision making in a T-maze cost/benefit procedure. *Psychopharmacology (Berl.)* **204**, 103–112 (2009).
31. Pardo, M. *et al.* Adenosine A2A receptor antagonism and genetic deletion attenuate the effects of dopamine D2 antagonism on effort-based decision making in mice. *Neuropharmacology* **62**, 2068–2077 (2012).
32. Salamone, J. D., Cousins, M. S. & Bucher, S. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behav. Brain Res.* **65**, 221–229 (1994).
33. Walton, M. E., Bannerman, D. M. & Rushworth, M. F. S. The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **22**, 10996–11003 (2002).
34. Nunes, E. J. *et al.* Effort-Related Motivational Effects of the VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine: Implications for Animal Models of the Motivational Symptoms of Depression. *J. Neurosci.* **33**, 19120–19130 (2013).
35. Salamone, J. D. *et al.* Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology (Berl.)* **104**, 515–521 (1991).
36. Randall, P. A. *et al.* The VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine Affects Effort-Related Decision Making in a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Task: Reversal with Antidepressant Drugs. *PLoS ONE* **9**, e99320 (2014).
37. Randall, P. A. *et al.* Bupropion Increases Selection of High Effort Activity in Rats Tested on a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Procedure: Implications for Treatment of

- Effort-Related Motivational Symptoms. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **18**, pyu017-pyu017 (2015).
38. Yohn, S. E. Role of Dopamine D1 Receptor Transmission in Effort-Related Choice Behavior; Studies with Dopamine D1 antagonists and D1 agonists. (2013).
39. Worden, L. T. *et al.* The adenosine A2A antagonist MSX-3 reverses the effort-related effects of dopamine blockade: differential interaction with D1 and D2 family antagonists. *Psychopharmacology (Berl.)* **203**, 489–499 (2009).
40. Pedersen, C. S., Sørensen, D. B., Parachikova, A. I. & Plath, N. PCP-induced deficits in murine nest building activity: Employment of an ethological rodent behavior to mimic negative-like symptoms of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* **273**, 63–72 (2014).
41. Kamińska, K. & Rogóż, Z. The effect of combined treatment with risperidone and antidepressants on the MK-801-induced deficits in the social interaction test in rats. *Pharmacol. Rep.* **67**, 1183–1187 (2015).
42. Neill, J. C. *et al.* Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **26**, 3–14 (2016).
43. Corcoran, C., Wong, M. L. & O’Keane, V. Bupropion in the management of apathy. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **18**, 133–135 (2004).
44. Fruensgaard, K., Hansen, C. E., Korsgaard, S., Nymgaard, K. & Vaag, U. H. Amoxapine versus amitriptyline in endogenous depression. A double-blind study. *Acta Psychiatr. Scand.* **59**, 502–508 (1979).
45. Yuen, G. S. *et al.* Apathy in Late-Life Depression: Common, Persistent, and Disabling. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **23**, 488–494 (2015).

46. Raskin, J. *et al.* Apathy in currently nondepressed patients treated with a SSRI for a major depressive episode: Outcomes following randomized switch to either duloxetine or escitalopram. *J. Psychiatr. Res.* **46**, 667–674 (2012).
47. De Berardis, D. *et al.* Agomelatine reversal of escitalopram-induced apathy: A case report: Letters to the Editor. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **67**, 190–191 (2013).
48. Wongpakaran, N., van Reekum, R., Wongpakaran, T. & Clarke, D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann. Gen. Psychiatry* **6**, 7 (2007).
49. Barnhart, W. J., Makela, E. H. & Latocha, M. J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J. Psychiatr. Pract.* **10**, 196–199 (2004).
50. Garland, E. J. & Baerg, E. A. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **11**, 181–186 (2001).
51. Hoehn-Saric, R., Lipsey, J. R. & McLeod, D. R. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.* **10**, 343–345 (1990).
52. Marangell, L. B., Johnson, C. R., Kertz, B., Zboyan, H. A. & Martinez, J. M. Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study. *J. Clin. Psychiatry* **63**, 391–395 (2002).
53. Monga, V. & Padala, P. R. Aripiprazole for Treatment of Apathy. *Innov. Clin. Neurosci.* **12**, 33–36 (2015).
54. Padala, P. R., Petty, F. & Bhatia, S. C. Methylphenidate May Treat Apathy Independent of Depression. *Ann. Pharmacother.* **39**, 1947–1949 (2005).
55. Padala, P. R., Burke, W. J., Bhatia, S. C. & Petty, F. Treatment of apathy with methylphenidate. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **19**, 81–83 (2007).

56. Masand, P. S., Anand, V. S. & Tanquary, J. F. Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series. *Depress. Anxiety* **7**, 89–91 (1998).
57. Camargos, E. F. & Quintas, J. L. Apathy syndrome treated successfully with modafinil. *BMJ Case Rep.* **2011**, (2011).
58. Lenze, E. J. *et al.* Memantine for late-life depression and apathy after a disabling medical event: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study: Memantine for late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **27**, 974–980 (2012).
59. Lavretsky, H. *et al.* Combined citalopram and methylphenidate improved treatment response compared to either drug alone in geriatric depression: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **172**, 561–569 (2015).
60. Alvarez, E., Ciudad, A., Olivares, J. M., Bousoño, M. & Gómez, J. C. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 238–249 (2006).
61. van Reekum, R., Stuss, D. T. & Ostrander, L. Apathy: why care? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **17**, 7–19 (2005).
62. Beasley, C. M. *et al.* Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl.)* **124**, 159–167 (1996).
63. Tollefson, G. D. *et al.* Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry* **154**, 457–465 (1997).
64. Beasley, C. M. *et al.* Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **14**, 111–123 (1996).

65. Hamilton, S. H., Revicki, D. A., Genduso, L. A., Beasley, C. M. & others. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* **18**, 41–49 (1998).
66. Tran, P. V. *et al.* Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.* **17**, 407–418 (1997).
67. Miller, D. D., Perry, P. J., Cadoret, R. J. & Andreasen, N. C. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. *Compr. Psychiatry* **35**, 8–15 (1994).
68. Németh, G. *et al.* Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* **389**, 1103–1113 (2017).
69. Garay, R. P. *et al.* Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin. Investig. Drugs* **25**, 159–170 (2016).
70. Shen, J. H. Q. *et al.* A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* **53**, 14–22 (2014).
71. Zhang, Z.-J. *et al.* Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* **88**, 102–110 (2006).
72. Akhondzadeh, S. *et al.* Added ondansetron for stable schizophrenia: A double blind, placebo controlled trial. *Schizophr. Res.* **107**, 206–212 (2009).
73. Noroozian, M. *et al.* A placebo-controlled study of tropisetron added to risperidone for the treatment of negative symptoms in chronic and stable schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* **228**, 595–602 (2013).

74. Khodaie-Ardakani, M.-R. *et al.* Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J. Psychiatr. Res.* **47**, 472–478 (2013).
75. Leucht, S. *et al.* A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **166**, 152–163 (2009).
76. Lindenmayer, J.-P., Nasrallah, H., Pucci, M., James, S. & Citrome, L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr. Res.* **147**, 241–252 (2013).
77. Lieberman, J. A., Kane, J. M. & Alvir, J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* **91**, 415–433 (1987).
78. Angrist, B., Peselow, E., Rubinstein, M., Corwin, J. & Rotrosen, J. Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology (Berl.)* **78**, 128–130 (1982).
79. Sanfilipo, M. *et al.* Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* **123**, 211–214 (1996).
80. CASEY, J. F., HOLLISTER, L. E., KLETT, C. J., LASKY, J. J. & CAFFEY JR, E. M. Combined drug therapy of chronic schizophrenics: controlled evaluation of placebo, dextro-amphetamine, imipramine, isocarboxazid and trifluoperazine added to maintenance doses of chlorpromazine. *Am. J. Psychiatry* **117**, 997–1003 (1961).
81. Carpenter, M. D., Winsberg, B. G. & Camus, L. A. Methylphenidate augmentation therapy in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **12**, 273–275 (1992).
82. Arbabi, M. *et al.* A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* **220**, 591–598 (2012).

83. Sevy, S. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 839–843 (2005).
84. Kane, J. M. *et al.* Armodafinil as adjunctive therapy in adults with cognitive deficits associated with schizophrenia: a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* **71**, 1475–1481 (2010).
85. Kane, J. M., Yang, R. & Youakim, J. M. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* **135**, 116–122 (2012).
86. Bobo, W. V., Woodward, N. D., Sim, M. Y., Jayathilake, K. & Meltzer, H. Y. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* **130**, 106–113 (2011).
87. Andrade, C., Kisely, S., Monteiro, I. & Rao, S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* **60**, 14–21 (2015).
88. Terevnikov, V., Joffe, G. & Stenberg, J.-H. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **18**, pyv049 (2015).
89. Singh, S. P., Singh, V., Kar, N. & Chan, K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **197**, 174–179 (2010).
90. Rummel-Kluge, C., Kissling, W. & Leucht, S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2006). doi:10.1002/14651858.CD005581.pub2

91. Hecht, E. M. & Landy, D. C. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis. *Schizophr. Res.* **134**, 202–206 (2012).
92. Kishi, T. & Iwata, N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **17**, 343–354 (2014).
93. Collins, A. D. & Dundas, J. A double-blind trial of amitriptyline/perphenazine, perphenazine and placebo in chronic withdrawn inert schizophrenics. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **113**, 1425–1429 (1967).
94. Waehrens, J. & Gerlach, J. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia: A DOUBLE-BLIND CROSS-OVER STUDY WITH MAPROTILINE AND PLACEBO. *Acta Psychiatr. Scand.* **61**, 438–444 (1980).
95. Siris, S. G. *et al.* The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients. *Psychopharmacol. Bull.* **27**, 331–335 (1991).
96. Spina, E. *et al.* Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **9**, 281–285 (1994).
97. Goff, D. C., Midha, K. K., Sarid-Segal, O., Hubbard, J. W. & Amico, E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* **117**, 417–423 (1995).
98. Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Bryant, N., Ball, P. & Breier, A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **153**, 1625–1627 (1996).
99. Arango, C., Kirkpatrick, B. & Buchanan, R. W. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J. Nerv. Ment. Dis.* **188**, 50–53 (2000).

100. Poyurovsky, M. *et al.* Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1058–1060 (2002).
101. Bustillo, J. R. *et al.* Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **28**, 527–529 (2003).
102. Silver, H. & Nassar, A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry* **31**, 698–704 (1992).
103. Jockers-Scherübl, M. C. *et al.* Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **20**, 27–31 (2005).
104. Lee, M. S., Kim, Y. K., Lee, S. K. & Suh, K. Y. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **18**, 399–403 (1998).
105. Mulholland, C., Lynch, G., King, D. J. & Cooper, S. J. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **17**, 107–112 (2003).
106. Salokangas, R. K. *et al.* Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr. Scand.* **94**, 175–180 (1996).
107. Friedman, J. I. *et al.* The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **25**, 237–242 (2005).

108. Iancu, I., Tschernihovsky, E., Bodner, E., Piconne, A. S. & Lowengrub, K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* **179**, 19–23 (2010).
109. Silver, H., Barash, I., Aharon, N., Kaplan, A. & Poyurovsky, M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **15**, 257–261 (2000).
110. Schutz, G. & Berk, M. Rboxetine add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: a preliminary double-blind randomized placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **16**, 275–278 (2001).
111. Poyurovsky, M. *et al.* Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* **160**, 297–302 (2003).
112. Evins, A. E. *et al.* Independent effects of tobacco abstinence and bupropion on cognitive function in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1184–1190 (2005).
113. Weiner, E. *et al.* Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* **73**, 95–102 (2012).
114. Mico', U. *et al.* Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 303–310 (2011).
115. Nikbakhat, M.-R. *et al.* Duloxetine Add-On to Risperidone for Treatment of Negative Symptoms in Patients with Stable Schizophrenia: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry* **49**, 162–169 (2016).

116. Decina, P. *et al.* Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Hosp. Community Psychiatry* **45**, 1220–1223 (1994).
117. Hayashi, T. *et al.* Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **12**, 199–205 (1997).
118. Stryjer, R. *et al.* Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin. Neuropharmacol.* **33**, 219–222 (2010).
119. Shiloh, R. *et al.* Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **17**, 59–64 (2002).
120. Poyurovsky, M. Effect of the 5-HT₂ antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **13**, 123–128 (2003).
121. Zoccali, R. *et al.* The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 71–76 (2004).
122. Berk, M., Ichim, C. & Brook, S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **16**, 87–92 (2001).
123. Joffe, G. *et al.* Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* **108**, 245–251 (2009).
124. Abbasi, S.-H. *et al.* The effect of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* **116**, 101–106 (2010).

125. Cho, S. J. *et al.* Mirtazapine augmentation enhances cognitive and reduces negative symptoms in schizophrenia patients treated with risperidone: A randomized controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 208–211 (2011).
126. Caforio, G. *et al.* Mirtazapine add-on improves olanzapine effect on negative symptoms of schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **33**, 810–812 (2013).
127. Berk, M. *et al.* Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **24**, 233–238 (2009).
128. Duinkerke, S. J. *et al.* Ritanserin, a selective 5-HT₂/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br. J. Psychiatry* **163**, 451–455 (1993).
129. Akhondzadeh, S., Malek-Hosseini, M., Ghoreishi, A., Raznahan, M. & Rezazadeh, S.-A. Effect of ritanserin, a 5HT_{2A}/2C antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **32**, 1879–1883 (2008).
130. Zheng, W. *et al.* Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr. Scand.* **134**, 385–398 (2016).
131. Afshar, H. *et al.* Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **23**, 157–162 (2009).
132. Behdani, F., Hebrani, P., Ardani, A. R. & Rafee, E. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Arch. Iran. Med.* **14**, 270 (2011).

133. Roy Chengappa, K. N. *et al.* A placebo-controlled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disord.* **9**, 609–617 (2007).
134. Muscatello, M. *et al.* Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **25**, 667–674 (2011).
135. Narula, P. K., Rehan, H. S., Unni, K. E. S. & Gupta, N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* **118**, 218–223 (2010).
136. Benkert, O., Müller-Siecheneder, F. & Wetzel, H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **5 Suppl**, 43–53 (1995).
137. Ohmori, T., Koyama, T., Inoue, T., Matsubara, S. & Yamashita, I. B-HT 920, a dopamine D2 agonist, in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **33**, 687–693 (1993).
138. Magyar, I., Martényi, Harangozo, J., Fekete, S. & Ozsvath. Pramipexole a new partial dopamine agonist in the treatment of negative symptoms of chronic schizophrenic patients.
139. Klimke, A. & Klieser, E. Antipsychotic efficacy of the dopaminergic autoreceptor agonist EMD 49980 (Roxindol). Results of an open clinical study. *Pharmacopsychiatry* **24**, 107–112 (1991).
140. Wetzel, H., Hillert, A., Gründer, G. & Benkert, O. Roxindole, a dopamine autoreceptor agonist, in the treatment of positive and negative schizophrenic symptoms. *Am. J. Psychiatry* **151**, 1499–1502 (1994).
141. Olbrich, R. & Schanz, H. The effect of the partial dopamine agonist terguride on negative symptoms in schizophrenics. *Pharmacopsychiatry* **21**, 389–390 (1988).

142. Bodkin, J. A., Siris, S. G., Bermanzohn, P. C., Hennen, J. & Cole, J. O. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **162**, 388–390 (2005).
143. Amiri, A. *et al.* Efficacy of selegiline add on therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **23**, 79–86 (2008).
144. Buchanan, R. W. *et al.* Rasagiline in the Treatment of the Persistent Negative Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **41**, 900–908 (2015).
145. Paraschakis, A. Tackling negative symptoms of schizophrenia with memantine. *Case Rep. Psychiatry* **2014**, 384783 (2014).
146. Krivoy, A. *et al.* Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* **18**, 117–121 (2008).
147. de Lucena, D. *et al.* Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 1416–1423 (2009).
148. Rezaei, F. *et al.* Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* **33**, 336–342 (2013).
149. Kelly, D. L. *et al.* Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J. Clin. Psychopharmacol.* **35**, 374–381 (2015).
150. Kantrowitz, J. T. *et al.* High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **121**, 125–130 (2010).

151. Umbricht, D. *et al.* Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* **71**, 637–646 (2014).
152. Arango, C. *et al.* Efficacy and safety of adjunctive bitopertin (5 and 10mg) versus placebo in subjects with persistent predominant negative symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics — Results from the phase III DayLyte study. *Schizophr. Res.* **158**, e1 (2014).
153. Stauffer, V. L. *et al.* Pomaglumetad methionil: No significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr. Res.* **150**, 434–441 (2013).
154. Ritsner, M. S., Bawakny, H. & Kreinin, A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: An 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial: Adjunctive pregnenolone in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **68**, 432–440 (2014).
155. Iranpour, N. *et al.* The effects of pioglitazone adjuvant therapy on negative symptoms of patients with chronic schizophrenia: a double-blind and placebo-controlled trial. *Hum. Psychopharmacol.* **31**, 103–112 (2016).
156. Cho, S.-E., Na, K.-S., Cho, S.-J. & Kang, S. G. Low d-serine levels in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* **634**, 42–51 (2016).
157. Solmi, M. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia. *CNS Spectr.* 1–12 (2017). doi:10.1017/S1092852916000638
158. Ghanizadeh, A., Dehbozorgi, S., OmraniSigaroodi, M. & Rezaei, Z. Minocycline as add-on treatment decreases the negative symptoms of schizophrenia; a randomized placebo-controlled clinical trial. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* **8**, 211–215 (2014).

159. Liu, F. *et al.* Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr. Res.* **153**, 169–176 (2014).
160. Khodaie-Ardakani, M.-R. *et al.* Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* **215**, 540–546 (2014).
161. Chaudhry, I. B. *et al.* Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **26**, 1185–1193 (2012).
162. Levkovitz, Y. *et al.* A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* **71**, 138–149 (2010).
163. Miyaoka, T. *et al.* Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin. Neuropharmacol.* **31**, 287–292 (2008).
164. Qurashi, I., Collins, J. D., Chaudhry, I. B. & Husain, N. Promising use of minocycline augmentation with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **28**, 707–708 (2014).
165. Jhamnani, K., Shivakumar, V., Kalmady, S., Rao, N. P. & Venkatasubramanian, G. Successful use of add-on minocycline for treatment of persistent negative symptoms in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **25**, E06-07 (2013).
166. Kelly, D. L. *et al.* Adjunct minocycline to clozapine treated patients with persistent schizophrenia symptoms. *Schizophr. Res.* **133**, 257–258 (2011).
167. Keefe, R. S. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of encenicline, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, as a treatment for cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **40**, 3053 (2015).

168. Kantrowitz, J. T. Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come? *CNS Drugs* **31**, 373–388 (2017).
169. Lieberman, J. A. *et al.* A randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **38**, 968 (2013).
170. Walling, D. *et al.* Phase 2 Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) in Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **42**, 335–343 (2016).
171. Haig, G. M., Bain, E. E., Robieson, W. Z., Baker, J. D. & Othman, A. A. A Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of ABT-126, a Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, in the Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **173**, 827–835 (2016).
172. Milea, D., Guelfucci, F., Bent-Ennakhl, N., Toumi, M. & Auray, J.-P. Antidepressant monotherapy: A claims database analysis of treatment changes and treatment duration. *Clin. Ther.* **32**, 2057–2072 (2010).
173. Hodgson, R. A. *et al.* Characterization of the potent and highly selective A2A receptor antagonists preladenant and SCH 412348 [7-[2-[4-2,4-difluorophenyl]-1-piperazinyl]ethyl]-2-(2-furanyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine] in rodent models of movement disorders and depression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **330**, 294–303 (2009).
174. Kamińska, K. & Rogóż, Z. The effect of combined treatment with risperidone and antidepressants on the MK-801-induced deficits in the social interaction test in rats. *Pharmacol. Rep.* **67**, 1183–1187 (2015).
175. Bauer, M. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update

2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* **14**, 334–385 (2013).

176. Hasan, A. *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry* **13**, 318–378 (2012).

1. Activités de la vie quotidienne

- Pendant la journée, qu'est-ce que vous faites? Racontez-moi une de vos journées.

--	--

Delai de réponse	pas de réponse	2
	réponse après incitation	1
	réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
	réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
	réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre et variété des activités citées	aucune	2
	une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1
	une ou plusieurs activités citées	0
	organisation détaillée d'une journée «type» et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1
	organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p. ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, visite amis etc.)	-2

2. Centres d'intérêt

- Qu'est-ce qui vous intéresse? Qu'est-ce que vous aimez bien faire pour vous occuper?

--	--

Delai de réponse	pas de réponse	2
	réponse après incitation	1
	réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
	réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
	réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre d'activités citées	Aucune ou une seule	1
	plusieurs	0
	regret de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites-vous... (premier centre d'intérêt cité ci-dessus)?

	moins d'une fois/semaine	1
	1 ou plusieurs fois/semaine	0
	regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1

5. Efforts volontaires - Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est-ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est-ce que c'est difficile?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est-ce que vous essayez d'autres solutions?

Non, j'abandonne	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est-ce que vous continuez jusqu'au bout ou est-ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est-ce que vous le recherchez?

si je ne le retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

6. Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est-ce que vous êtes facilement ému, touché?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- Quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est-ce que vous riez facilement?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, cela m'amuse	-1

- Est-ce que l'annonce d'une bonne nouvelle vous fait plaisir?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est-ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

3. Prise d'initiatives

- En général, est-ce que vous faites les choses de vous-même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez-vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez-vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est-ce que vous y pensez de vous-même ou est-ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez-vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut-il vous le demander?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Non, je le fais spontanément	-1

4. Intérêt pour la nouveauté

- Est-ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle émission de TV ou un nouveau livre)?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est-ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est-ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, j'aime découvrir un endroit que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est-ce que vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

7. Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est-ce que cela vous préoccupe?

Non	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je me fais facilement du souci	-1

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est-ce que vous pensez à une solution?

Non, je laisse tomber	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je cherche des solutions	-1

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit souci (de santé p.ex.), est-ce que cela vous touche, est-ce que vous y pensez?

Non, cela ne me touche pas trop	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je suis inquiet	-1

- Est-ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.)	-1

8. Vie sociale et comportement social

- Est-ce que vous avez des amis?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui et cela compte pour moi	-1

- Quand vous les rencontrez, est-ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est-ce que c'est plutôt une obligation?

Non, c'est plutôt une contrainte	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, j'y prends plaisir	-1

- Dans la conversation, est-ce que vous prenez facilement la parole ou est-ce plutôt les autres qui vous parlent en premier?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je prends facilement la parole	-1

- Lors d'une discussion, est-ce que vous donnez facilement votre avis ou est-ce que vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres	1
N.A. ☐ Réponse non classable ☐	0
Oui, je donne facilement mon opinion	-1

Annexe 1: Echelle de LARS Sockeel et al. ¹¹

Le score global varie de -36 (absence d'apathie) à 36 (apathie sévère).

Questions		Très souvent	Souvent	Parfois	Jamais
1	Prend-il/elle des initiatives dans sa vie quotidienne?				
2	A-t-il/elle des centres d'intérêt qui le/la motive?				
3	Sa santé le/la préoccupe t'il/elle ?				
4	Préfère-t-il/elle se lever au lieu de rester dans son fauteuil sans bouger?				
5	Participe-t-il/elle dans un groupe, sans stimulation de votre part?				
6	Prend-il/elle la parole sans que l'on soit obligé de l'y insister ?				
7	S'intéresse-t-il/elle à ce qui se passe autour de lui/elle?				
8	A-t-il/elle l'impression de perdre son temps?				
9	Prend-il/elle des décisions seul/e sans que vous le fassiez pour lui/elle?				
10	Cherche-t-il/elle seul/e à s'occuper au lieu d'attendre que le temps passe tout seul?				
11	Réagit-il/elle aux événements extérieurs, heureux ou malheureux?				
12	Réagit-il/elle aux informations (télévision, journaux...)?				
13	Prend-il/elle du plaisir à évoquer certains événements (personnels, publics...)?				
14	S'occupe t-il de sa personne (hygiène, habillement, alimentation)?				
15	Trouve t-il/elle du plaisir dans sa vie quotidienne?				

Annexe 2: Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD) Thomas et al.¹⁴
Chaque item est codé de 1 (très souvent) à 4 (jamais). L'item 8 est à coté inversement. Le seuil de démotivation est fixé à 35.

Questions		Très souvent	Souvent	Parfois	Jamais
1	Prend-il/elle des initiatives dans sa vie quotidienne?				
2	Prend-il/elle des décisions seul/e sans que vous le fassiez pour lui/elle?				
3	Cherche-t-il/elle seul/e à s'occuper au lieu d'attendre que le temps passe tout seul?				
4	S'occupe t-il de sa personne (hygiène, habillement, alimentation)?				

Annexe 3: Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD), version courte¹⁴

Questions	
1-	Humeur dépressive (tristesse, désespoir, autodépréciation)
Quelle a été votre humeur au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) abattu(e) ou déprimé(e) ? Triste ? Désespéré(e) ? Au cours de la semaine dernière, combien de fois vous êtes vous senti(e)... ? Chaque jour ? Pendant toute la journée ? Vous est-il arrivé de pleurer ?	
	0 - Absent. 1 - Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet 2 - Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément 3 - Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer 4 - Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales
2-	Sentiments de culpabilité
Vous êtes-vous senti(e) particulièrement critique vis-à-vis de vous-même au cours de la semaine, en ayant l'impression de faire tout de travers ou de laisser tomber les autres ? Si oui : quelles ont été vos pensées ? Vous êtes-vous senti(e) coupable d'avoir fait ou de ne pas avoir fait quelque chose ? Avez-vous pensé que vous étiez en quelque sorte la cause de votre propre dépression ? Avez-vous le sentiment que votre maladie est une punition ?	
	0 - Absent. 1 - S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens 2 - Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables 3 - La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité 4 - Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes
3-	Tendance suicidaire
Au cours de la semaine écoulée, vous est-il arrivé de penser que la vie ne valait pas la peine d'être vécue, que vous préféreriez être mort ? Avez-vous eu envie de vous faire du mal ? Si oui : à quoi avez-vous pensé exactement ? Avez-vous fait quelque chose pour vous faire du mal ?	
	0 - Absent. 1 - A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue 2 - Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même 3 - Idées ou geste de suicide 4 - Tentatives de suicide (coter 4 toutes tentatives sérieuses)
4-	Insomnie lors de l'endormissement
Comment avez-vous dormi au cours de la dernière semaine ? Avez-vous eu des difficultés à vous endormir après vous être couché(e) ? Combien de temps vous a-t-il fallu avant de vous endormir ? Au cours de cette dernière semaine, combien de fois avez-vous eu du mal à vous endormir en début de nuit ?	
	0 - Pas de difficulté à s'endormir. 1 - Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure 2 - Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir
5-	Insomnie au milieu de la nuit
Toujours la dernière semaine, vous est-il arrivé de vous réveiller en pleine nuit ? Si oui : vous êtes vous levé(e) ? Qu'avez vous fait ? Êtes-vous allé(e) simplement aux toilettes ? Quand vous retournez au lit, êtes-vous capable de vous rendormir immédiatement ? Avez-vous la sensation que votre sommeil est agité ou perturbé au cours de certaines nuits ?	
	0 - Pas de difficulté 1 - Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit 2 - Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner)
6-	Insomnie du petit matin
Pendant la semaine dernière, à quelle heure vous êtes-vous réveillé(e) le matin (sans vous rendormir ensuite) ? Si très tôt : est-ce à cause d'un réveil-matin ou vous réveillez-vous tôt habituellement ? (c'est-à-dire quand vous n'êtes pas déprimé) ?	
	0 - Pas de difficulté 1 - Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort 2 - Incapable de se rendormir s'il se lève
7-	Travail et activités
Comment avez-vous passé votre temps la semaine dernière (lorsque vous n'étiez pas en train de travailler) ? Vous êtes vous intéressé(e) à ce que vous faisiez, ou aviez-vous l'impression de devoir vous forcer pour faire les choses ? Avez-vous arrêté de faire quelque chose que vous aviez l'habitude de faire ? Si oui : pourquoi ? Y a-t-il quelque chose que vous aimeriez faire ou que vous attendez avec impatience ?	
	0 - Pas de difficulté 1 - Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente 2 - Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque) 3 - Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle)

	4 - A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé
8-	Ralentissement de la pensée, du langage
	Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.
	0 - Langage et pensée normaux 1 - Léger ralentissement à l'entretien 2 - Ralentissement manifeste à l'entretien 3 - Entretien difficile 4 - Stupeur
9-	Agitation
	Aucune question nécessaire, l'évaluation est fondée sur l'observation au cours de l'entretien.
	0 - Aucune 1 - Crispations, secousses musculaires 2 - Joue avec ses mains, ses cheveux, etc 3 - Bouge, ne peut rester assis tranquille 4 - Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres
10-	Anxiété (psychique)
	Vous êtes-vous senti(e) particulièrement tendu(e) ou irritable au cours de cette dernière semaine ? Vous êtes-vous inquiété(e) d'une multitude de petits détails qui ne vous auraient pas inquiété(e) en temps normal ? Si oui : quelles choses, par exemple ?
	0 - Aucun trouble 1 - Tension subjective et irritabilité 2 - Se fait du souci à propos de problèmes mineurs 3 - Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage 4 - Peurs exprimées sans qu'on pose de questions
11-	Anxiété somatique
	Concomitants physiques de l'anxiété tels que : gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), cardiovasculaires (palpitations, céphalées), respiratoires (hyperventilation, soupirs), pollakiurie, transpiration. Au cours de la dernière semaine, avez-vous ressenti l'un des symptômes physiques suivants ? Lisez la liste en laissant un temps de réponse après chaque symptôme : avez-vous eu la bouche sèche, du mal à digérer, une indigestion, une diarrhée, des crampes, des renvois, des palpitations, des maux de tête, du mal à respirer, des problèmes urinaires, une transpiration ? A quel point ces symptômes vous ont-ils gêné(e) au cours de la dernière semaine ? Ont-ils été très intenses ? Les avez-vous ressentis souvent ? A quelle fréquence ? Note : n'attribuer aucun score si le symptôme est manifestement d'origine médicamenteuse.
	0 - Absente 1 - Discrète 2 - Moyenne 3 - Grave 4 - Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle
12-	Symptômes somatiques (gastro-intestinaux)
	Avez-vous eu de l'appétit au cours de la semaine ? Était-il comparable à votre appétit habituel ? Avez-vous dû vous forcer à manger ? D'autres personnes ont-elles dû vous pousser à manger ?
	- Aucun 1 - Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale 2 - A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques
13-	Symptômes somatiques (généraux)
	Avez-vous eu suffisamment d'énergie au cours de la semaine écoulée ? Vous êtes-vous senti(e) constamment fatigué(e) ? Avez-vous ressenti des lourdeurs dans les membres, le dos ou la tête ?
	0 - Aucun 1 - Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité 2 - Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net
14-	Symptômes sexuels
	Au point de vue sexuel, y a-t-il eu des modifications de votre intérêt pour la sexualité au cours de la dernière semaine ? Je ne parle pas de votre activité sexuelle mais de votre intérêt pour la sexualité. Cet intérêt a-t-il subi une modification (par rapport à avant la dépression) ? Avez-vous beaucoup pensé au sexe ? Si non : est-ce habituel pour vous ?
	0 - Absents 1 - Légers 2 - Graves
15-	Hypocondrie
	Au cours de la semaine écoulée, vos pensées se sont-elles souvent centrées sur votre santé physique ou sur la façon dont votre corps fonctionne (par rapport à votre état d'esprit habituel) ? Vous plaignez-vous souvent de votre état physique ? Vous est-il arrivé de demander de l'aide pour des choses que vous auriez pu faire vous-même ? Si oui : quoi, par exemple ? Combien de fois est-ce arrivé ?

	0 - Absente 1 - Attention concentrée sur son propre corps 2 - Préoccupations sur sa santé 3 - Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc 4 - Idées délirantes hypocondriaques
16-	Amaigrissement
Coter soit A, soit B A. D'après les dires du malade. Avez-vous perdu du poids récemment ? Si oui : combien ? En cas de doute : avez-vous l'impression que vous flottez plus qu'avant dans vos vêtements ?	
	0 - Pas de perte de poids 1 - Perte de poids probable liée à la maladie actuelle 2 - Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet)
B. Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées	
	0 - Moins de 500 g de perte de poids par semaine 1 - Plus de 500 g de perte de poids par semaine 2 - Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine
17-	Intuition du patient sur son propre état, insight
Évaluation fondée sur l'observation au cours de l'entretien	
	0 - Reconnaît qu'il est déprimé et malade 1 - Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, ect 2 - Nie qu'il est malade
Score de sévérité (HAM-17)	
18-	Variations dans la journée
A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il n'y a pas de variations diurnes, indiquer aucune.	
	Aucune / Plus marqués le matin / Plus marqués l'après-midi.
B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation. Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.	
	0 - Aucune. 1 - Légère 2 - Importante
19-	Dépersonnalisation et déréalisation
Par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation.	
	0 - Absente 1 - Légère 2 - Moyenne 3 - Grave 4 - Entraînant une incapacité fonctionnelle
20-	Symptômes délirants
Par ex. délire de persécution	
	0 - Aucun 1 - Soupçonneux 2 - Idées de référence 3 - Idées délirantes de référence et de persécution
21-	Symptômes obsessionnels et compulsifs
	0 - Absents 1 - Légers 2 - Graves

Annexe 4: Echelle de la dépression d'Hamilton (HAM-D) ¹⁵

Les 17 premiers items évaluent la sévérité de la dépression et les items suivants visent à caractériser le type de dépression. Les items supplémentaires aux 17 n'entrent pas en jeux dans le calcul du score final.

Des scores de 10 à 13 illustrent des symptômes dépressifs légers, de 14 à 17, des symptômes dépressifs légers à modérés et supérieurs à 18, des symptômes dépressifs sévères.

Items		Score d'intensité
1.	Tristesse apparente	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
2.	Tristesse exprimée	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
3.	Tension intérieure	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
4.	Réduction du sommeil	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
5.	Réduction de l'appétit	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
6.	Difficultés de concentration	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
7.	Lassitude	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
8.	Incapacité à ressentir	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
9.	Pensées pesimistes	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6
10.	Idées de suicide	1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6

Annexe 5: Echelle MADRS Montgomery *et al.*¹⁶

Le score maximal est de 60 points. Un score supérieur à 15 témoigne d'une dépression

Echelle positive	
P1	Idées délirantes
P2	Désorganisation conceptuelle
P3	Activité hallucinatoire
P4	Excitation
P5	Idées de grandeur
P6	Méfiance/Persécution
P7	Hostilité
Echelle négative	
N1	Emoussement de l'expression des émotions
N2	Retrait affectif
N3	Mauvais contact
N4	Repli social passif/apathique
N5	Difficultés d'abstraction
N6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation
N7	Pensée stéréotypée
Echelle psychopathologique générale	
G1	Préoccupations somatiques
G2	Anxiété
G3	Sentiments de culpabilité
G4	Tension
G5	Maniérisme et troubles de la posture
G6	Dépression
G7	Ralentissement psychomoteur
G8	Manque de coopération
G9	Contenu inhabituel de la pensée
G10	Désorientation
G11	Manque d'attention
G12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie
G13	Trouble de la volition
G14	Mauvais contrôle pulsionnel
G15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques)
G16	Evitement social actif

Annexe 6: Echelle PANSS Kay *et al.* ²⁰

Rating Scale for Emotional Blunting

Item	Rating*			kW
Affect				
1. Absent, shallow, incongruous mood	0	1	2	.55
2. Constricted affect (narrow range)	0	1	2	.41
3. Unvarying affect (lacks modulation)	0	1	2	.73
4. Unrelated affect (lacks warmth, empathy)	0	1	2	.43
Behavior				
5. Expressionless face	0	1	2	.68
6. Unvarying, monotonous voice	0	1	2	.68
7. Seclusive/withdrawn, avoids social contact	0	1	2	.65
8. Lacks social graces (negligent dress, ill-mannered, unbathed)	0	1	2	.32
9. Difficult to excite emotions/unresponsive	0	1	2	.68
10. Lacks spontaneity	0	1	2	.73
11. Causeless, silly laughter/silly disposition	0	1	2	.32
12. Indifferent to surroundings (staff, visitors, patients, physical environs)	0	1	2	.74
Thought content				
13. Indifference/lack of affection for family, friends	0	1	2	.57
14. Indifference/unconcern for own present situation	0	1	2	.51
15. Indifference/unconcern for own future (lacks plans, ambition, desires, drive)	0	1	2	.76
16. Paucity of thought (unable to elaborate on answers)	0	1	2	.51
Total score_____				

*0=absent, 1=slight or doubtful, 2=clearly present.

Induction pharmacologique d'un déficit				Molécule évaluée				Animaux	Test comportemental	Paramètres mesurés	Dose Efficace	Auteurs
Molécule	Dose (mg/kg)	Voie	Délai	Molécule	Dose (mg/kg)	Voie	Délai					
tétrabénazine	0,75	<i>i.p.</i>	90 min	bupropion	5 10 15	<i>i.p.</i>	30 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	10 - 15 mg/kg 10 - 15mg/kg	Nunes <i>et al.</i> 2013 ³⁴
tétrabénazine	0,75	<i>i.p.</i>	90 min	bupropion	5 10 15	<i>i.p.</i>	30 min	Rats Sprague-Dawley	PROG/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Plus haut ratio atteint . Activation levier (s) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	15mg/kg 15mg/kg 15mg/kg N.S	Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁶
tétrabénazine	0,75	<i>i.p.</i>	90 min	sélégiline	2,5 5 10	<i>i.p.</i>	30 min	Rats Sprague-Dawley	PROG/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Plus haut ratio atteint . Activation levier (s) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	5mg/kg 5mg/kg 2,5 - 5 – 10mg/kg 10mg/kg	
tétrabénazine	0,75	<i>i.p.</i>	90 min	tolcapone	10 20 30	<i>i.p.</i>	60 min	Rats Sprague-Dawley	PROG/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Plus haut ratio atteint . Activation levier (s) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	N.S N.S N.S N.S	
				bupropion	10 20 40	<i>i.p.</i>	30 min	Rats Sprague-Dawley	PROG/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Plus haut ratio atteint . Activation levier (s) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	20 - 40mg/kg 20 - 40mg/kg 20 - 40mg/kg 10 – 20 – 40mg/kg	Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁷
SCH-23390	0,0125	<i>s.c.</i>	30 min	D-amphétamine	0,75	<i>s.c.</i>	10 min	Rats Long-Evans	Labyrinthe en T	. Choix bras LR (Nb essais) . Temps pour terminer test (s)	0,75mg/kg <i>NaCl/D-amphétamine > NaCl/NaCl</i>	Bardgett <i>et al.</i> 2009 ²⁸
halopéridol	0,1	<i>s.c.</i>	30 min	D-amphétamine	0,75	<i>s.c.</i>	10 min	Rats Long-Evans	Labyrinthe en T	. Choix bras LR (Nb essais) . Temps pour terminer test (s)	0,75mg/kg <i>NaCl/D-amphétamine > NaCl/NaCl</i>	
	0,2	<i>i.p.</i>	20 min	SKF38393	0,25 0,5 1	<i>i.p.</i>	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	0,5mg/kg 0,5mg/kg	Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸
ecopipam	0,2	<i>i.p.</i>	20 min	SKF81297	0,025 0,05 0,1	<i>i.p.</i>	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	0,05mg/kg 0,05mg/kg	
ecopipam	0,2	<i>i.p.</i>	20 min	AA77836	0,25 0,5 1 2	<i>i.p.</i>	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	0,5mg/kg 0,5 - 1 – 2mg/kg	

ecopipam	0,3	i.p.	20 min	SKF38393	0,25 0,5 0,75	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR	0,25 - 0,5- 0,75mg/kg	
tétrabénazine	0,75	i.p.	90 min	SKF81297	0,025 0,05 0,1	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR	0,05mg/kg	
halopéridol	0,1	i.p.	50 min	MSX-3	0,5 1 2	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	1 - 2mg/kg 2mg/kg	Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹
halopéridol	0,15	i.p.	50 min	MSX-3	0,75 1,5 3	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb) . Latence (s)	0,75 - 1,5 - 3mg/kg 0,75 - 1,5 - 3mg/kg	Mott <i>et al.</i> 2009 ³⁰
SCH39166	0,2	i.p.	20 min	MSX-3	0,5 1 2	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	0,5 – 1 – 2mg/kg N.S	Worden <i>et al.</i> 2009 ³⁹
éticlopride	0,08	i.p.	30 min	MSX-3	0,5 1 2	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	0,5 – 1 – 2mg/kg 0,5 – 1 – 2mg/kg	
halopéridol	0,1	i.p.	50 min	théophylline	5 10 15	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	10 – 15mg/kg	Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹
halopéridol	0,1	i.p.	50 min	CPT	3 6 9	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	N.S	
halopéridol	0,1	i.p.	50 min	MSX-3	1 2 3	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	1 – 2 – 3mg/kg	
				MSX-3	2	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	FR5/chow feeding choice	. Activations levier (Nb) . Nourriture de laboratoire consommée (g)	N.S N.S	Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹
				MSX-3	3	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb) . Latence (s)	0,75 - 1,5 - 3mg/kg 0,75 - 1,5 - 3mg/kg	Mott <i>et al.</i> 2009 ³⁰
				théophylline	5 10 15	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	10 – 15mg/kg	Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹
				CPT	3 6 9	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	N.S	
				MSX-3	1 2 3	i.p.	20 min	Souris CD1	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb)	1 – 2 – 3mg/kg	
halopéridol	0,15	i.p.	50 min	DPCPX	0,75 1,5 3	i.p.	20 min	Rats Sprague-Dawley	Labyrinthe en T	. Choix du bras HR (Nb) . Latence (s)	x x	Mott <i>et al.</i> 2009 ³⁰

PCD	14	s.c	8-14j	EVP-6124	0,3 1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test de construction de nid	. Score total moyen de construction de nid . Score de construction (h par h)	0,3 – 1mg/kg N.S	Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰
				EVP-6124	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test de construction de nid	. Score total moyen de construction de nid . Score de construction (h par h)	N.S N.S	
PCD	14	s.c	8-14j	TC-5619	0,3 1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test de construction de nid	. Score total moyen de construction de nid . Score de construction (h par h)	0,3 – 1mg/kg 1mg/kg (4 ^e et 8 ^e h)	
				TC-5619	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test de construction de nid	. Score total moyen de construction de nid . Score de construction (h par h)	N.S N.S	
PCD	14	s.c	8-14j	EVP-6124	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test sociale d'interaction	. Temps d'interaction sociale	1mg/kg	
				EVP-6124	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test sociale d'interaction	. Temps d'interaction sociale	N.S	
PCD	14	s.c	8-14j	TC-5619	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test sociale d'interaction	. Temps d'interaction sociale	1mg/kg	
				TC-5619	1	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test sociale d'interaction	. Temps d'interaction sociale	N.S	
PCD	14	s.c	8-14j	rispéridone	0,1 0,3	p.o	60 min	Souris C57Bl/6NCrIbR	Test sociale d'interaction	. Temps d'interaction sociale	1mg/kg	
MK-801	0,1	s.c	4h	rispéridone	0,01 0,1	i.p.	30 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	0,1mg/kg 0,1mg/kg	Kaminska <i>et al.</i> 2015 ⁴¹
MK-801	0,1	s.c	4h	mirtazapine	2,5 5	i.p.	60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	N.S N.S	
MK-801	0,1	s.c	4h	rispéridone + mirtazapine	0,01 2,5	i.p.	30 min 60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	RIS 0,01/MIR 2,5mg/kg RIS 0,01/MIR 2,5mg/kg	
MK-801	0,1	s.c	4h	rispéridone + mirtazapine	0,01 5	i.p.	30 min 60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	RIS 0,01/MIR 5mg/kg RIS 0,01/MIR 5mg/kg	
				rispéridone	0,01 0,1	i.p.	30 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	0,1mg/kg 0,1mg/kg	
				mirtazapine	5 10	i.p.	60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	10mg/kg 10mg/kg	
MK-801	0,1	s.c	4h	escitalopram	2,5 5	i.p.	60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	N.S N.S	
MK-801	0,1	s.c	4h	rispéridone + escitalopram	0,01 2,5	i.p.	30 min 60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	N.S N.S	
MK-801	0,1	s.c	4h	rispéridone + escitalopram	0,01 5 - 10	i.p.	30 min 60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	RIS 0,01/ES 5mg/kg RIS 0,01/ES 5 - 10mg/kg	
				escitalopram	2,5 5 10	i.p.	60 min	Rats Wistar	Test sociale d'interaction	. Interaction sociale (Nb) . Interaction sociale (temps)	N.S N.S	

PCD	2,0	i.p.	7j	cariprazine	0,05 0,1 0,25	p.o	60 min	Rats Lister Hooded	Test sociale	d'interaction	. Temps d'évitement . Temps de poursuite . Temps de reniflements . Temps d'exploration	0,05 – 0,1 – 0,25mg/kg 0,05mg/kg N.S 0,05 – 0,1 – 0,25mg/kg	Neill <i>et al.</i> 2016 ⁴²
				rispéridone	0,1	p.o	60 min	Rats Lister Hooded	Test sociale	d'interaction	. Temps d'évitement . Temps de poursuite . Temps de reniflements . Temps d'exploration	0,1mg/kg N.S N.S 0,1mg/kg	

Annexe 8: Récapitulatif des études précliniques

Induction d'un déficit motivationnel		Contrebalancement du déficit		Tests comportementaux (s pour au moins 2 paramètres)					Auteurs
Propriétés pharmacodynamiques	Molécule	Propriétés pharmacodynamiques	Molécule	Labyrinthe en T	FR5/chow feeding choice	PROG/chow feeding choice	Test de construction de nid	Test d'interaction sociale	
Antagoniste des Rc D1	SCH-23390	Psychostimulant	D-amphétamine	0.75mg/kg					Bardgett <i>et al.</i> 2009 ²⁸
Antagoniste des Rc D2	halopéridol	Psychostimulant	D-amphétamine	0.75mg/kg					Bardgett <i>et al.</i> 2009 ²⁸
Inhibiteur sélectif VMAT	tétrabénazine	IRNa 5-HT, antidépresseur	bupropion		10 – 15mg/kg	15mg/kg			Nunes <i>et al.</i> 2013 ³⁴ Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁶
		IRNa 5-HT, antidépresseur	bupropion			20 – 40mg/kg (10 : nourrit)			Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁷
Inhibiteur sélectif VMAT	tétrabénazine	IMAO-B, antiparkinsonien	sélégiline		5 – 10 – 15mg/kg (2.5 : levier)				Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁶
Inhibiteur sélectif VMAT	tétrabénazine	ICOMT, antiparkinsonien	tolcapone		N.S				Randall <i>et al.</i> 2015 ³⁶
Antagoniste des Rc D ₁	ecopipam	Agoniste des Rc D ₁	SKF38393	0.25 – 0.5 – 0.75mg/kg	0.5mg/kg				Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸
Antagoniste des Rc D ₁	ecopipam	Agoniste des Rc D ₁	SKF81297		0.05mg/kg				Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸
Inhibiteur sélectif VMAT	tétrabénazine	Agoniste des Rc D ₁	SKF81297	0.05mg/kg					Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸
Antagoniste des Rc D ₁	ecopipam	Agoniste des Rc D ₁	AA77836		0.5mg/kg				Yohn <i>et al.</i> 2015 ³⁸
Antagoniste des Rc D ₂	halopéridol	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₂	MSX-3	0.75 – 1.5 – 3mg/kg	2mg/kg				Mott <i>et al.</i> 2009 ³⁰ Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹
Antagoniste des Rc D ₂	halopéridol	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₂	MSX-3	1 – 2 – 3mg/kg					Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹
Antagoniste de Rc D ₁	SCH39166	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₂	MSX-3		0.5 – 1 – 2mg/kg (1seul parametre)				Worden <i>et al.</i> 2009 ³⁹
Antagoniste des Rc D ₂	eticlopride	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₂	MSX-3		0.5 – 1 – 2mg/kg				Worden <i>et al.</i> 2009 ³⁹
		Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₂	MSX-3		N.S				Farrar <i>et al.</i> 2007 ²⁹
Antagoniste des Rc D ₂	halopéridol	Antagoniste non sélectif des Rc à l'adénosine	théophylline	10 – 15mg/kg					Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹
Antagoniste des Rc D ₂	halopéridol	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₁	CPT	N.S					Pardo <i>et al.</i> 2012 ³¹
Antagoniste des Rc D ₂	halopéridol	Antagoniste des Rc à l'adénosine A ₁	DPCPX	N.S					Mott <i>et al.</i> 2009 ³⁰
	PCD	Agoniste des Rc nicotiniques α7	EVP-6124				0.3 – 1mg/kg	1mg/kg	Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰
		Agoniste des Rc nicotiniques α7	EVP-6124				N.S	N.S	Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰
	PCD	Agoniste des Rc nicotiniques α7	TC-5619				0.3 – 1mg/kg	1mg/kg	Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰
		Agoniste des Rc nicotiniques α7	TC-5619				N.S	N.S	Pedersen <i>et al.</i> 2014 ⁴⁰

Annexe 9 : Récapitulatif des doses efficaces des études précliniques

Vu, le Président du jury,

Pr Gwenola Burgot

Vu, le Directeur de thèse,

Dr Nicolas MARIE

Vu, le Directeur de l'UFR,

Pr Virginie FERRE

Nom - Prénom: DUMAS Hélène

Titre de la thèse : Revue bibliographique relative à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans les pathologies psychiatriques chroniques

Résumé de la thèse :

L'apathie est initialement définie par les travaux de Marin (1991) comme un déficit persistant de la motivation, contrastant avec le comportement habituel du sujet, et, qui n'est pas attribuable à une diminution de la conscience, un déficit intellectuel ou une détresse émotionnelle. Etant généralement le symptôme clinique d'une pathologie sous jacente, nous nous sommes intéressés plus particulièrement, *via* une revue de la littérature, à la prise en charge médicamenteuse de l'apathie dans la dépression et la schizophrénie. L'analyse des données de la littérature relatives aux études précliniques met en évidence une efficacité du bupropion, de la sélégiline, d'agonistes des récepteurs D₁ (le SKF38393, le SKF81297 et le AA77836), d'antagonistes des récepteurs A₂ (le MSX-3 et la théophylline) et d'agonistes des récepteurs nicotiniques (l'EVP-6124 et le TC-5619). Ensuite, les données de la littérature relatives à la prise en charge de l'apathie dans un contexte de dépression met en évidence des effets bénéfiques des antidépresseurs (bupropion, duloxétine et escitalopram), des antipsychotiques, des psychostimulants et des antagonistes des récepteurs NMDA. Ensuite, concernant les symptômes négatifs de la schizophrénie, les molécules révélant des effets bénéfiques sont les antipsychotiques atypiques, les molécules sérotoninergiques (antagonistes des Rc 5-HT₃, agonistes des récepteurs 5-HT₂ telle que la vigabasérine et les agonistes des Rc 5-HT_{1A} telle que la cariprazine). Cependant, aucune de ces molécules n'est évaluée avec un niveau de preuve suffisant pour affirmer leur efficacité. Enfin, les essais cliniques sont très peu nombreux. Parmi les données disponibles, seule la lisdexamfétamine entraîne une diminution significative de l'apathie et seul le brexpiprazole entraîne une réduction significative des symptômes négatifs de la schizophrénie. Etant donné les répercussions de l'apathie sur la vie sociale des sujets, il est crucial de rechercher de nouvelles pistes thérapeutiques.

MOTS CLÉS : APATHIE – DEPRESSION – SCHIZOPHRENIE – TRAITEMENT – SYMPTÔMES NEGATIFS

JURY

Président: M^{me} Gwenola BURGOT, Pharmacien PU-PH

Directeur de thèse : M Nicolas MARIE, Pharmacien PH

Membres du jury : M. Alain PINEAU, Pharmacien PU-PH

M^{me} Pascale SCHUMANN-BARD, Pharmacien PU

Adresse de l'auteur : 91 boulevard de la Duchesse Anne, 35000 Rennes

dumas.helene14@gmail.com