

Schizophrénies

- A) Symptômes
- B) Evolution pronostic
- C) Début de la maladie
- D) Enfance adolescence
- E) Génétique
- F) Données neuro-anatomiques
- G) Neurochimie
 - hypothèse dopaminergique
 - hypothèse glutamatergique
- H) Théorie
- I) Traitement

LES SCHIZOPHRENIES

- grec skhizein: fendre, phren: pensée,
- proposé par E. Bleuler en 1911,
- désigne un groupe de psychoses
- 0,2 à 1% des personnes partout dans le monde

caractérisées par la dissociation, c'est à dire la perte de cohésion, d'harmonie, et d'unité entre les différentes composantes de la vie psychique ainsi qu'à l'intérieur de chacune d'entre elles (affectivité langage pensée intelligence comportement).

au niveau clinique discordance: inadéquation, bizarrerie, ambivalence observées chez le patient

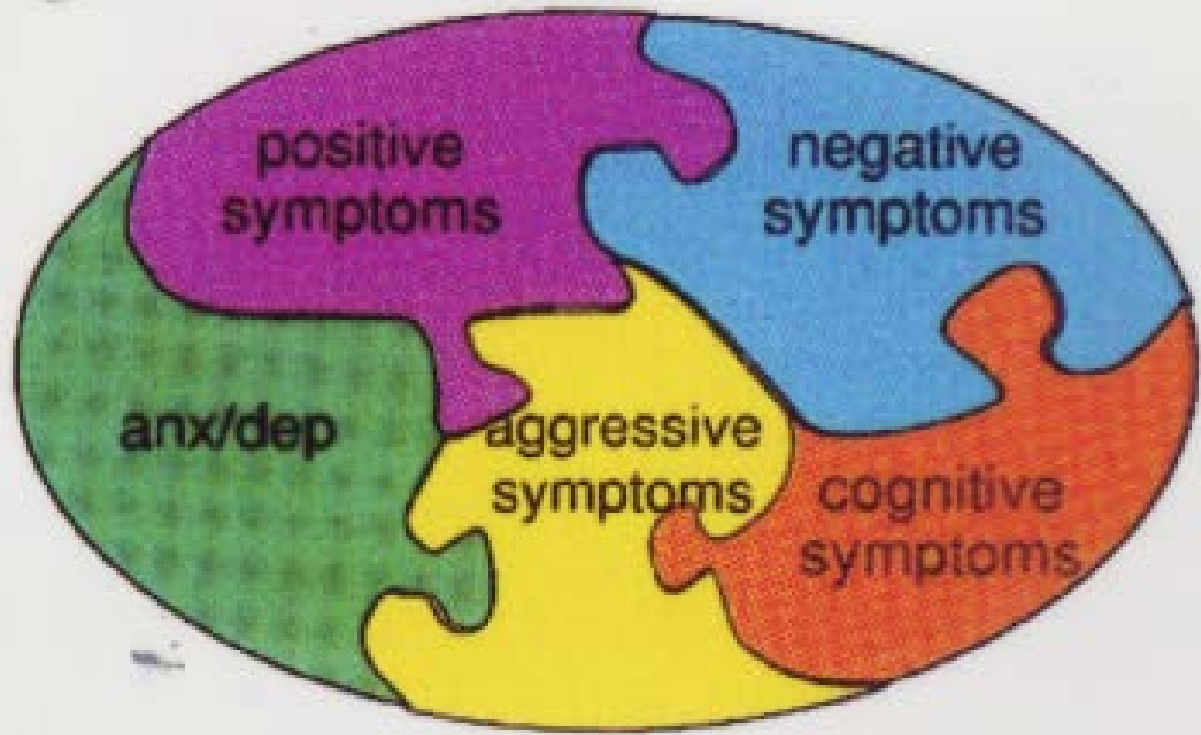
A) Symptômes schizophréniques

1) Syndrome dissociatif (symptôme principal dans la clinique française)

2) Autisme SZ

3) Délires SZ

schizophrenia



Critères diagnostiques DSMIV

Deux symptômes présents pendant une période significative de temps

- 1) idées délirantes
- 2) hallucinations
- 3) discours désorganisé
- 4) comportement désorganisé ou catatonique
- 5) symptômes négatifs

Un seul symptôme requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet

Plusieurs types

- Type catatonique (moteur + négativisme)
- Type paranoïde (idées délirantes hallucinations)
- Type désorganisé (discours et comportement désorganisés, affects abrasés)
- Type indifférencié
- Type résiduel (forme atténuée, croyances bizarres...)

B) Evolution et pronostic

pronostic amélioré par les traitements neuroleptiques (évolutions gravement déficitaires devenues rares)

Actuellement

- environ 20% de schizophrènes guérissent, c'est à dire deviennent pauci-symptomatiques.
- environ 50% des patients ont une évolution satisfaisante
- dans 25% des cas, évolution chronique et déficitaire

Pronostic plus mauvais pour les hommes (58% de mauvais pronostic) que pour les femmes (26%)

Pour les mauvais pronostics, la détérioration concerne surtout les cinq à dix premières années, il y a ensuite un plateau éventuellement avec des réactivations aiguës.

Indicateurs de mauvais pronostic: début précoce, symptômes déficitaires importants...

Travaux rétrospectifs

- Etudes basées sur la mémoire de l'entourage

avant cinq ans troubles du sommeil, difficultés alimentaires
énurésie

entre 6 et 12 ans, isolement timidité anxiété comportements et
idées bizarres

- Etudes des dossiers de consultation d'enfants ou de dossiers scolaires,
un comportement mal adapté chez plus de la moitié des schizophrènes

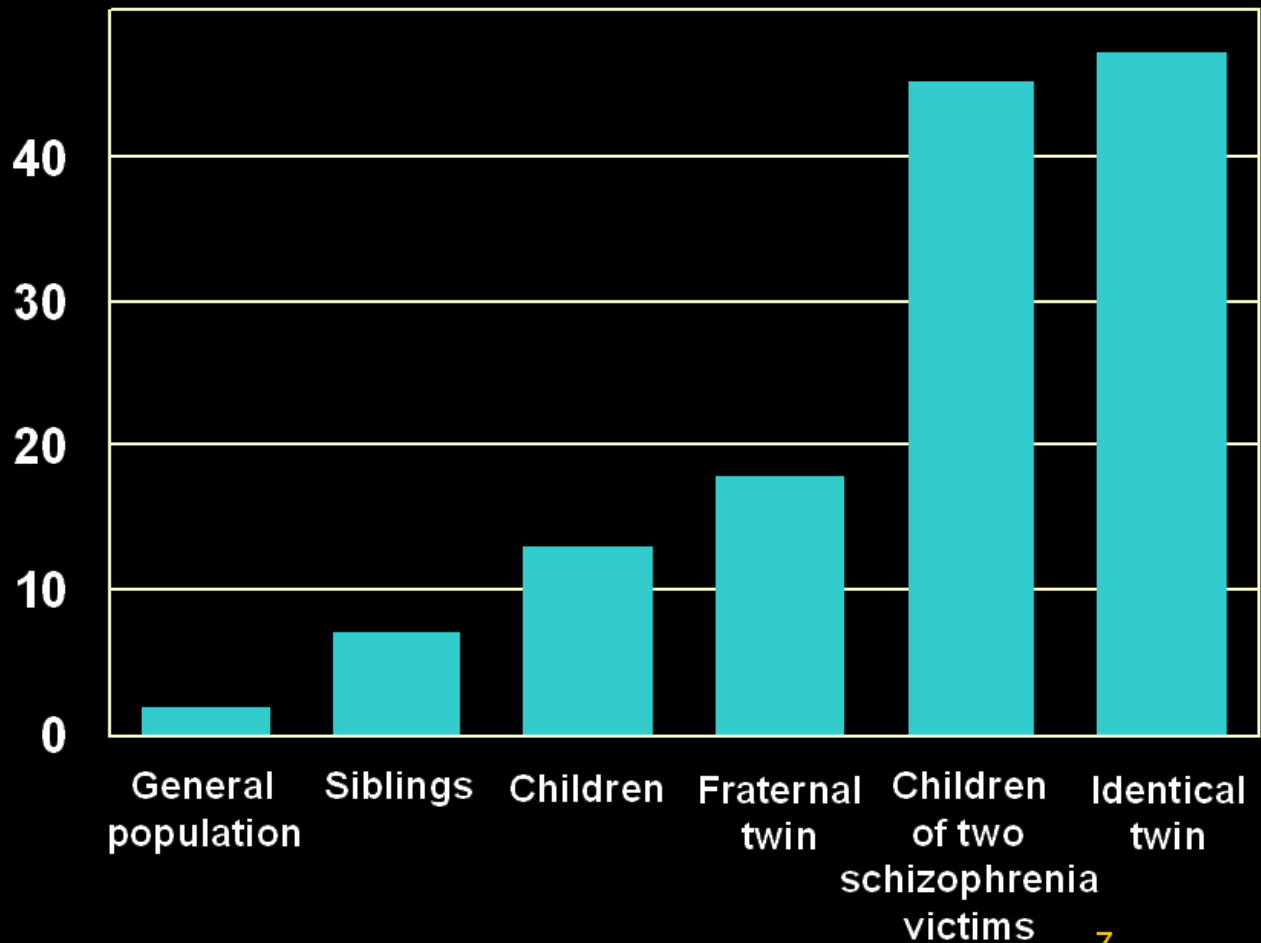
- Expériences ont été effectuées avec des films amateurs sachant qu'un
des enfants qui évoluent sur l'écran est plus tard devenu schizophrène, il
s'agit pour des cliniciens expérimentés de reconnaître cet enfant.

Les cliniciens parviennent significativement à reconnaître les futurs
schizophrènes avant leur huitième année

**Au total, la schizophrénie ne semble pas apparaître comme un orage dans
un ciel serein**

⌘ Sz risk increases with genetic similarity

Lifetime risk
of developing
schizophrenia
for relatives of
a schizophrenic



Mode de transmission de la SZ

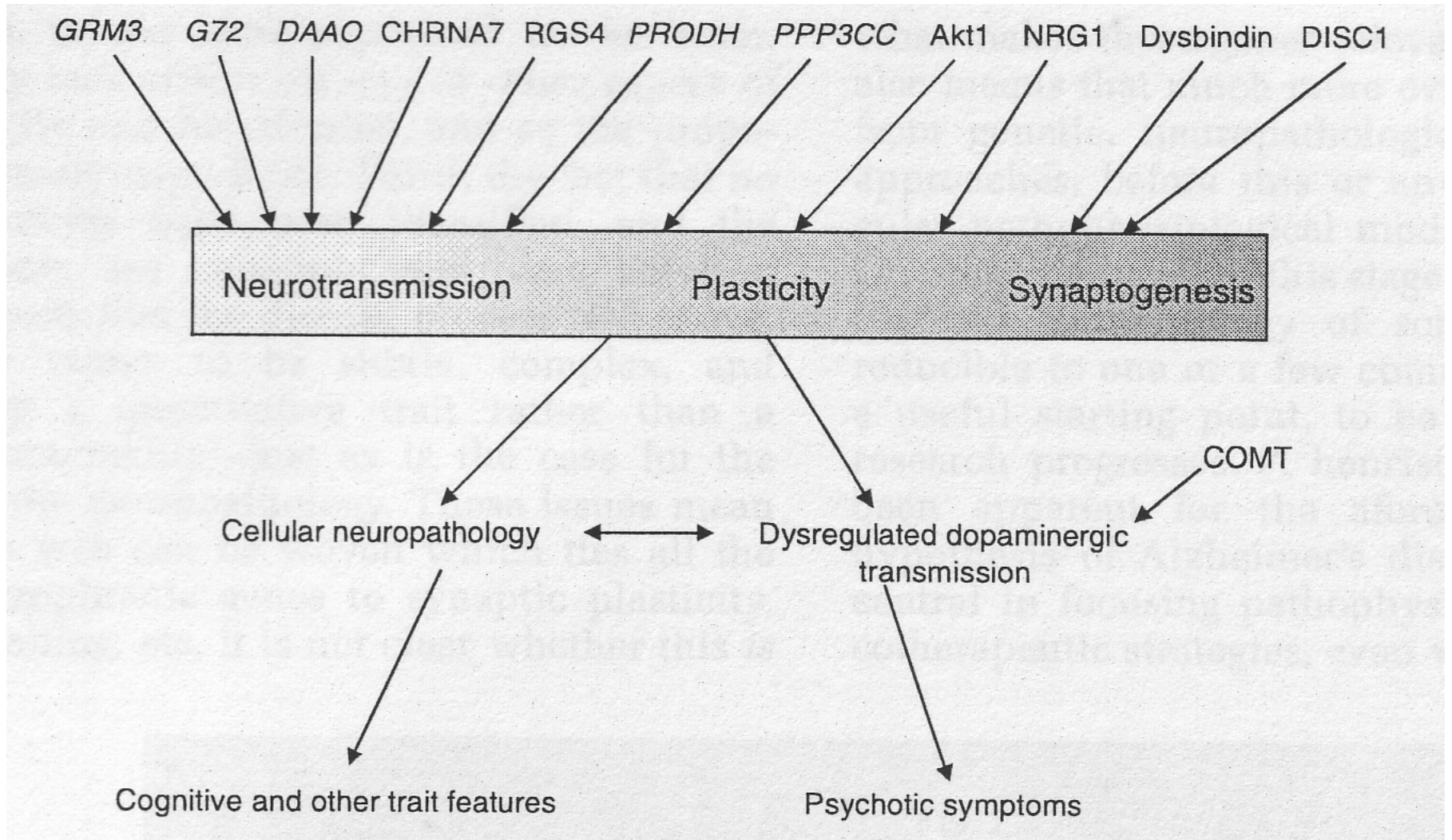
Modèle à un seul gène:

Les analyses de transmission du phénotype de la SZ dans les familles multiplex écartent une hérédité de type mendélien classique.

L'hypothèse d'un gène unique, (transmission autosomale récessive à pénétrance complète), est exclue

Modèle à deux gènes et à plusieurs gènes avec un effet gène majeur

Plusieurs modèles ont été proposés mais aucun ne permet d'expliquer la transmission observée.

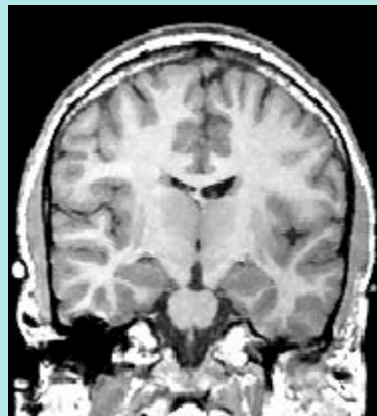
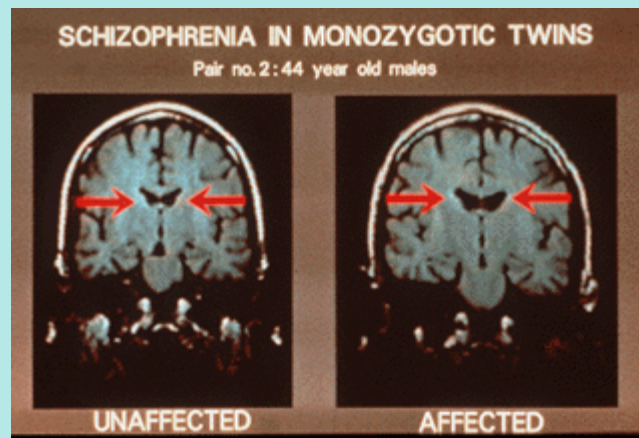


Schizophrénies

- A) Symptômes
- B) Evolution pronostic
- C) Début de la maladie
- D) Enfance adolescence
- E) Génétique
- F) Données neuro-anatomiques
- G) Neurochimie
 - hypothèse dopaminergique
 - hypothèse glutamatergique
- H) Théorie
- I) Traitement

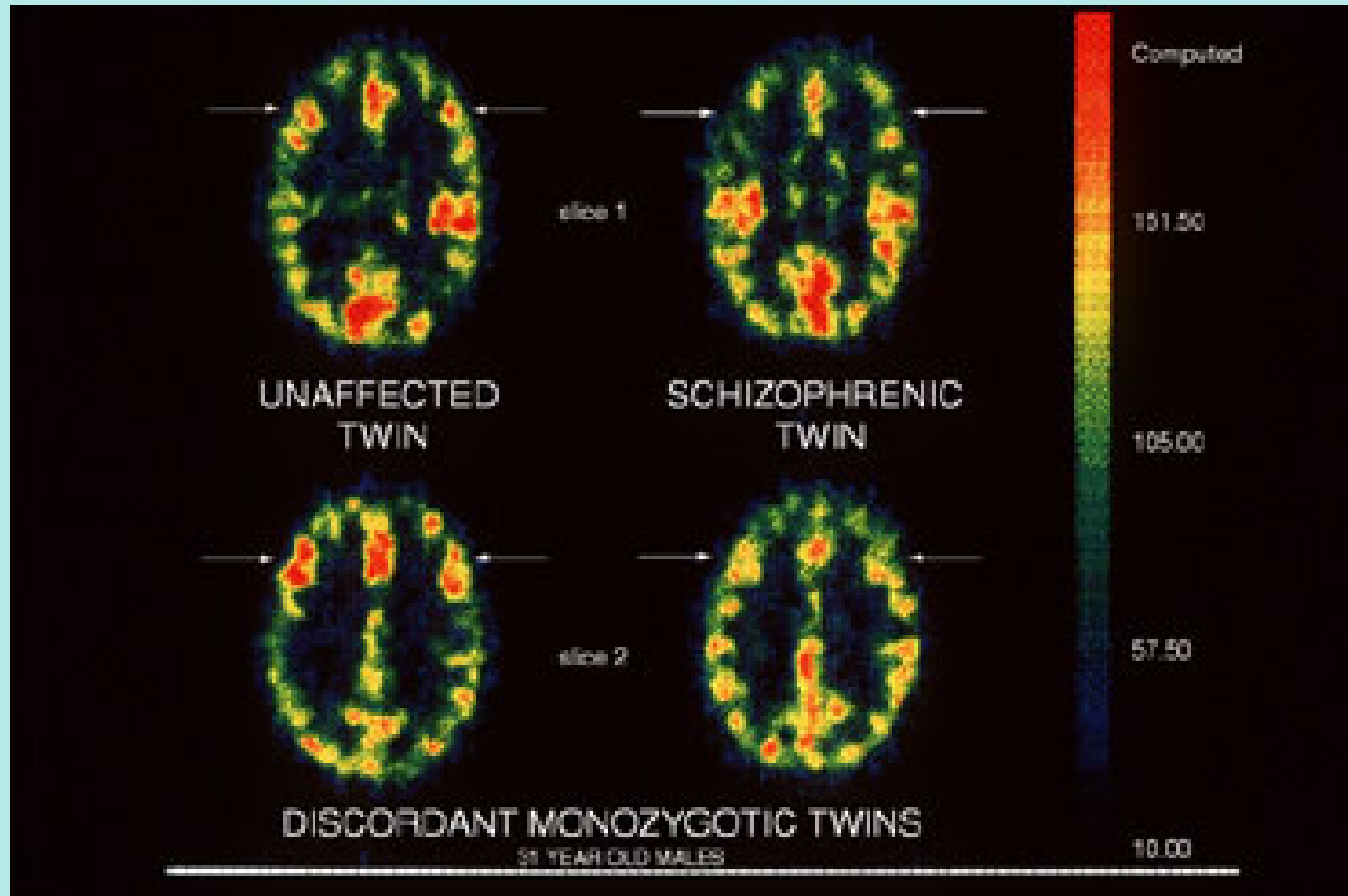
Les personnes SZ ont des ventricules élargis

Coronal MR scans from a normal comparison subject (left), and chronic schizophrenic (right).
Note increase in CSF in right amygdala-hippocampal complex.



Les personnes SZ ont une fonction cérébrale préfrontale diminuée

Individuals with schizophrenia, including those who have never been treated, show decreased function of the prefrontal area, an area of the brain that we use for planning and thinking about ourselves.



Outre ces anomalies anatomiques et fonctionnelles, les cellules du cerveau des SZ sont également affectées par la maladie

Les couches cellulaires au niveau de l'hippocampe sont désorganisées

Il existe des anomalies

- cellulaires
- anatomiques
- fonctionnelles

dans le cerveau des SZ, (différence dépression)

Et ceci dès le début de la maladie

(ne résultent pas du traitement ou de l'évolution de la maladie)

GA) Hypothèse dopaminergique

Psychose amphétaminergique

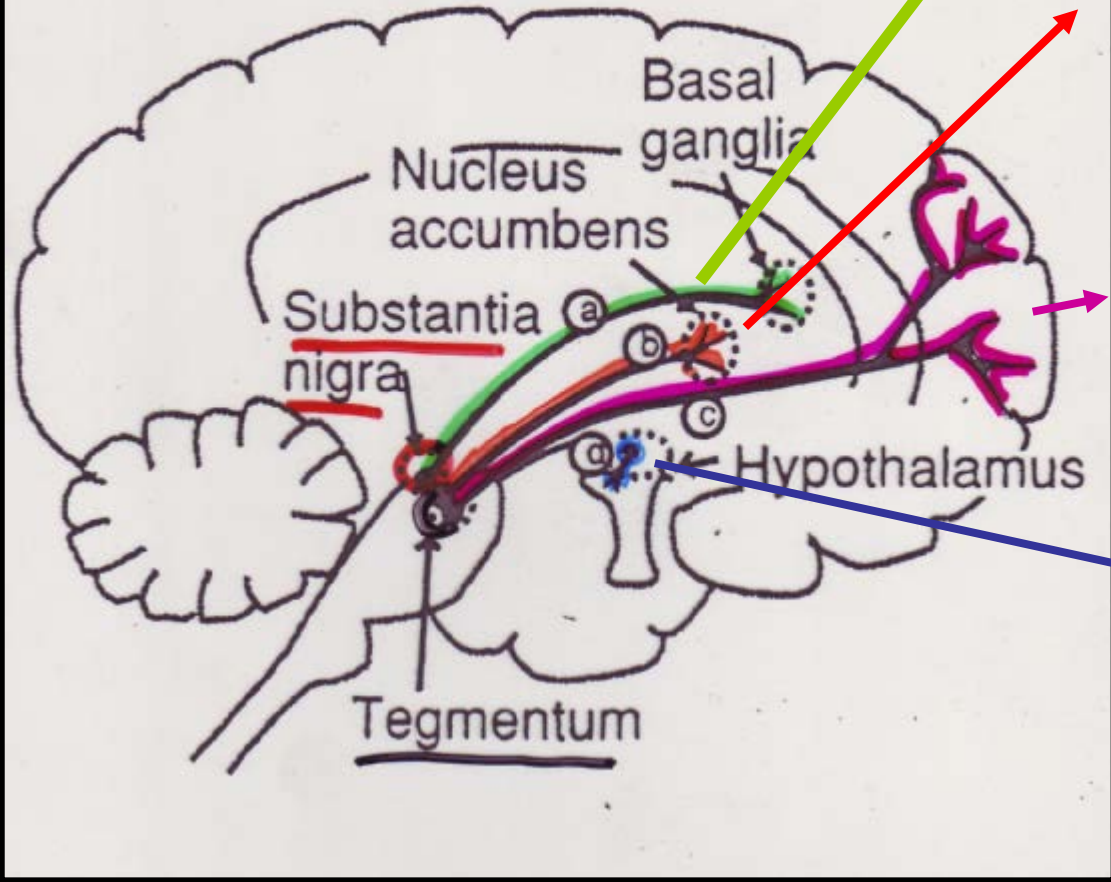
Les amphétamines bloquent la recapture de la dopamine

*En 1940, Henri Laborit cherche des médicaments susceptibles
D'induire un relâchement musculaire pendant les opérations*

*Remarque que la chlorpromazine détend les patients
Test sur des patients psychiatriques: effet anti-psychotiques*

*La chlorpromazine bloque les récepteurs post-synaptiques
D2 de la dopamine*

dopamine pathways



A) *Système nigro-striatal*
Substance noire vers ganglion de
La base: mouvement

B) *Système mésolimbique*
Tegmentum vers noyau
Accumbens (système limbique)
Comportement, Hallucinations

C) *Système méso-cortical*
Tegmentum vers cortex limbique
Symptômes + et -
Aspects cognitifs

D) *Hypothalamus-hypophyse*
prolactine

L'hyperactivité du système dopaminergique dans les voies méso-limbiques est à l'origine des symptômes positifs de la psychose

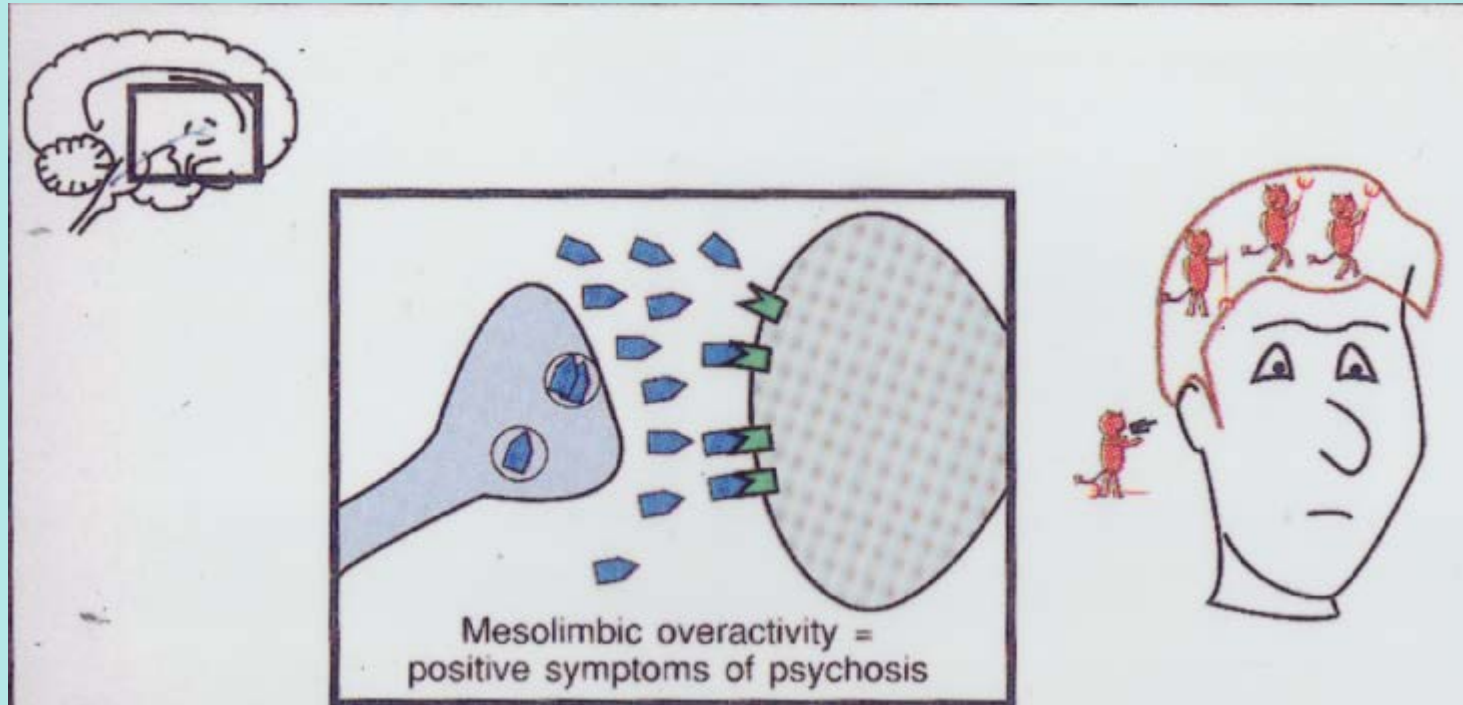
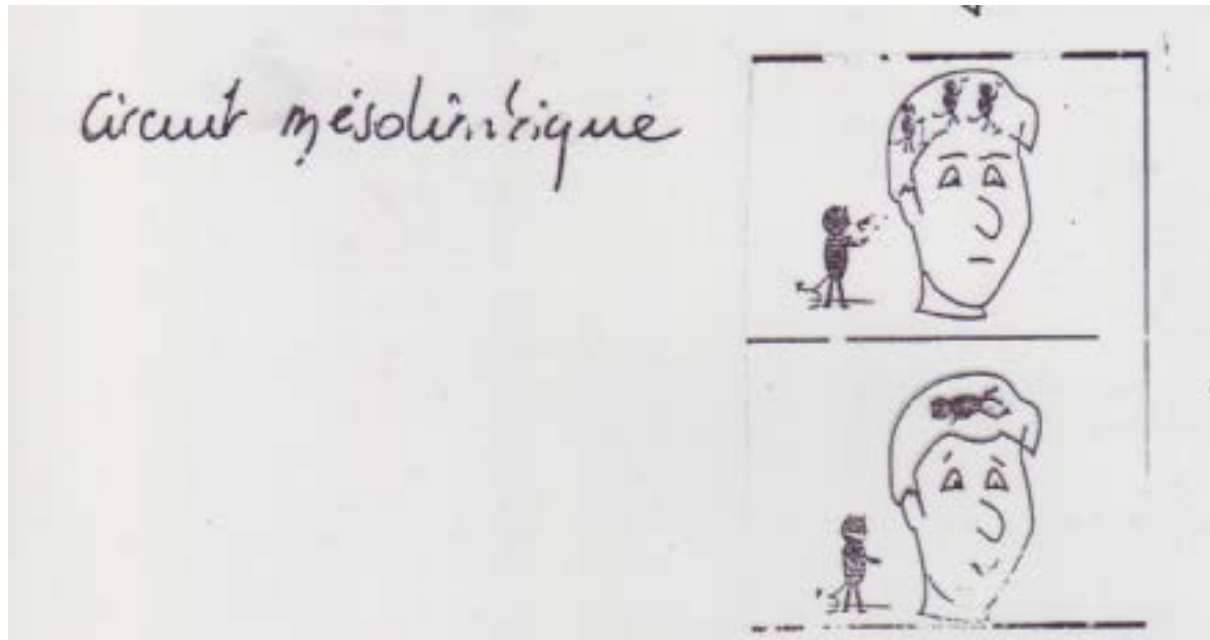


Table 3.1
Positive symptoms of psychosis

Delusions
Hallucinations
Distortions or exaggerations in language and communication
Disorganized speech
Disorganized behavior
Catatonic behavior
Agitation

Les traitements neuroleptiques vont bloquer les récepteurs D2 de la dopamine



Les symptômes positifs cèdent

Les neuroleptiques conventionnels

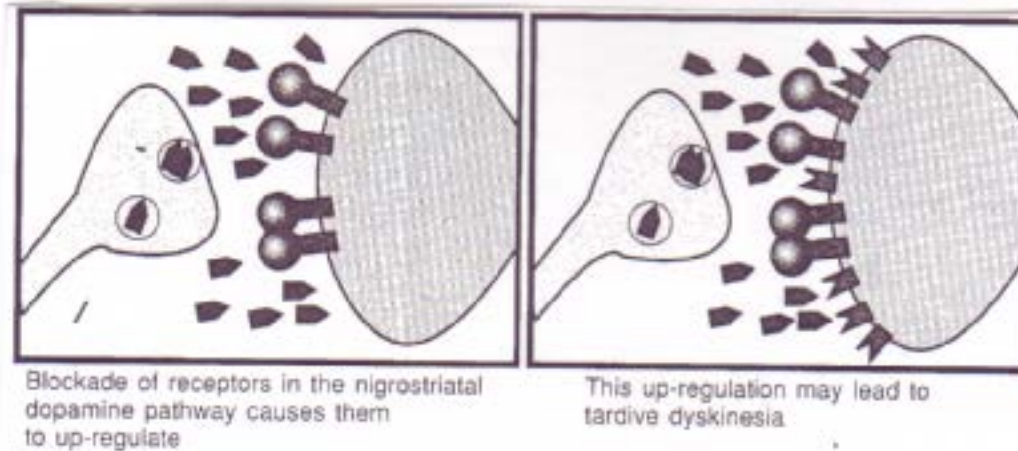
Blocage des récepteurs D2

Le blocage des récepteurs dopaminergiques dans le circuit mésolimbique médie les aspects antipsychotiques

Par contre le blocage de ces mêmes récepteurs au niveau nigrostriatal produit des mouvements désordonnés comme dans la maladie de Parkinson aussi appelé syndromes extrapyramidaux

Dans le système nigrostriatal, les systèmes dopaminergiques établissent des connexions avec le système cholinergique et diminuent la concentration d'Ach. Quand ils sont bloqués, l'activité Ach augmente, ce qui conduit à l'exacerbation des symptômes extrapyramidaux.

*Au niveau **nigro-striatal**, le blocage des récepteurs D2, peut conduire à des dyskinésies tardives*



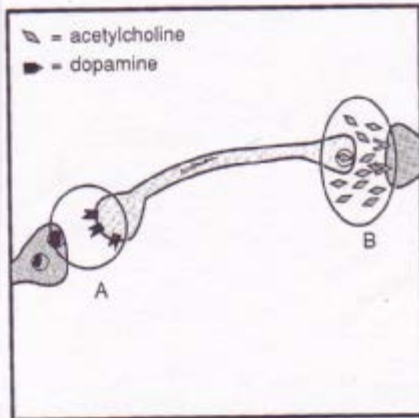


FIGURE 2.14. Dopamine and acetylcholine have a reciprocal relationship in the nigrostriatal dopamine pathway. Dopamine neurons here make postsynaptic connections with cholinergic neurons. In the absence of dopamine (A), the cholinergic neuron is active (B).

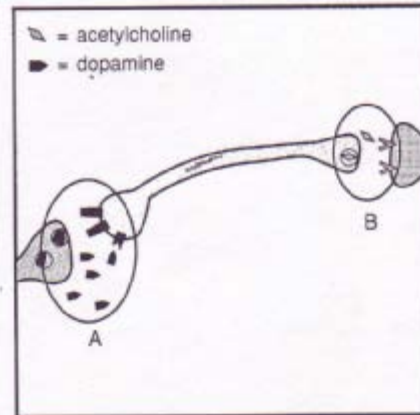
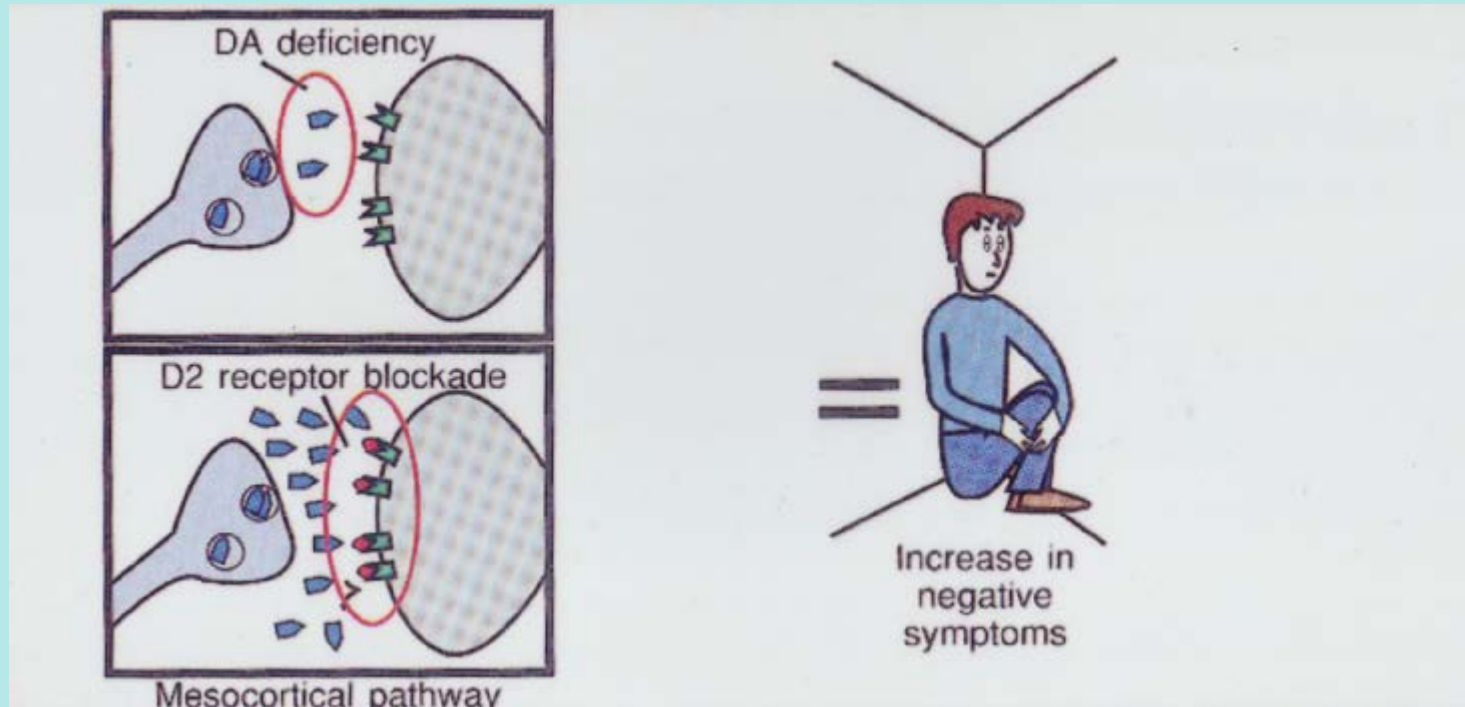
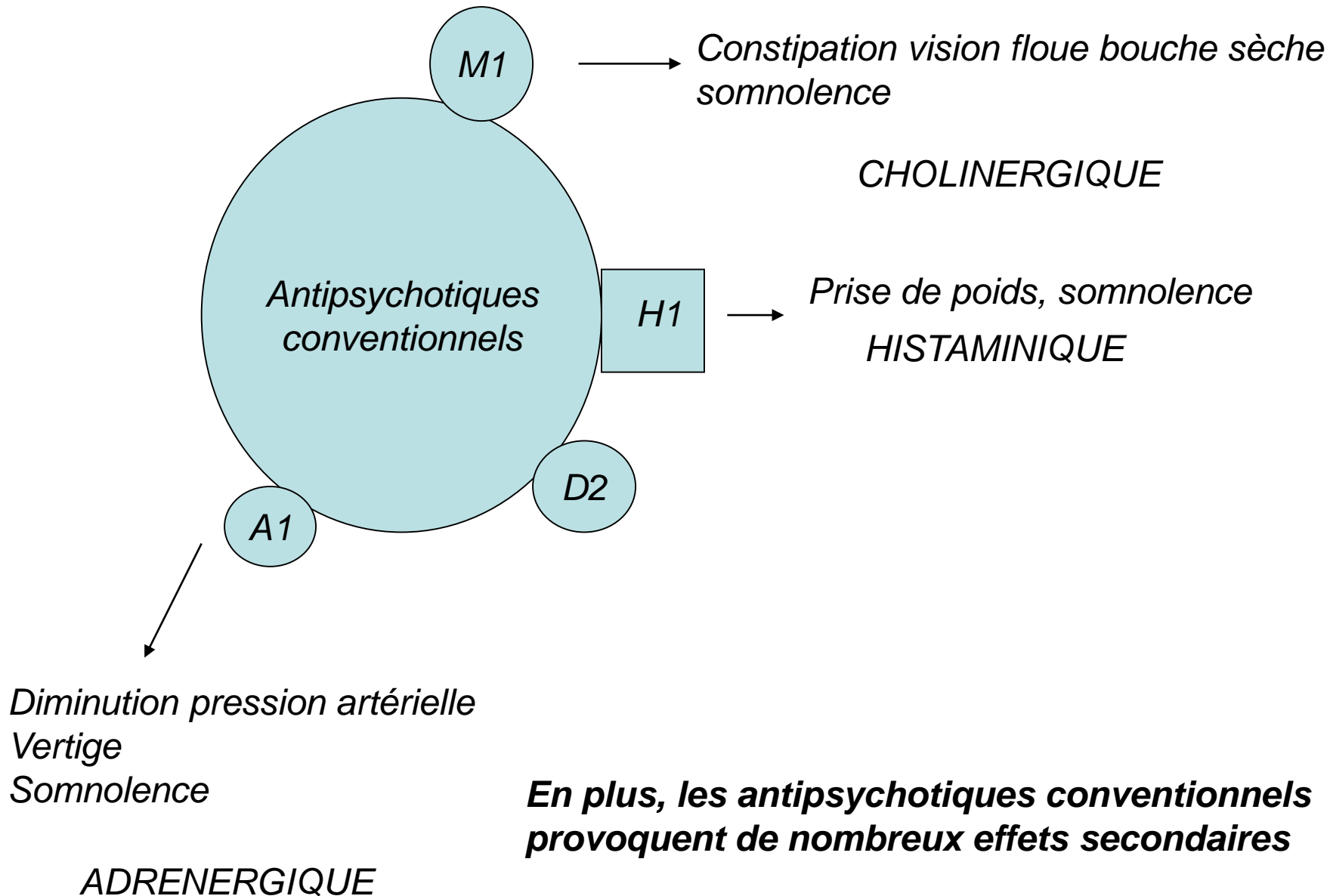


FIGURE 2.15. This figure shows what happens to acetylcholine activity when dopamine receptors are stimulated. Dopamine normally suppresses acetylcholine activity. Thus here, in the presence of dopamine (A), cholinergic output is reduced (B).

Au niveau **méso-cortical**, la transmission dopaminergique est déficiente chez le SZ. Cette déficience serait responsable des symptômes négatifs



Le blocage des récepteurs DA dans cette voie par les neuroleptiques va augmenter les symptômes négatifs



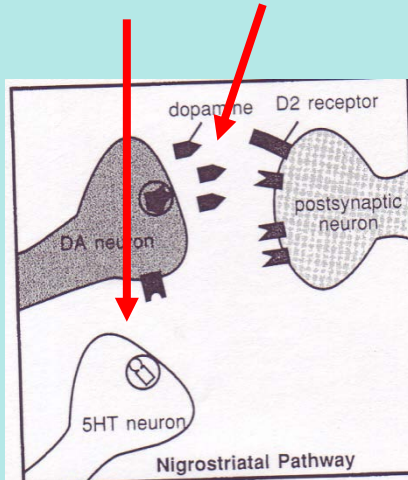
Une deuxième génération d'antipsychotiques a été développée

Il s'agit des antagonistes dopamine sérotonine (SDA)

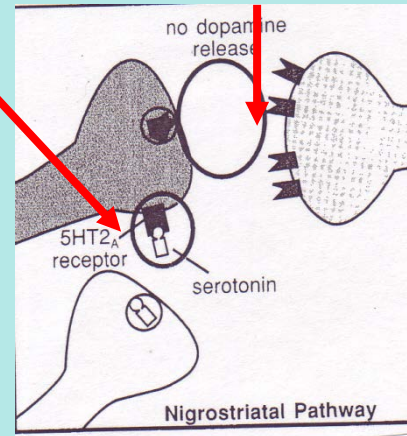
*Au niveau mésolimbique, blocage des récepteurs D2
diminue les symptômes positifs*

Au niveau nigrostriatal, cas normal: la régulation de la synthèse de la dopamine s'effectue par la sérotonine

Pas de 5HT: libération de dopamine



Avec 5HT: pas de libération de dopamine

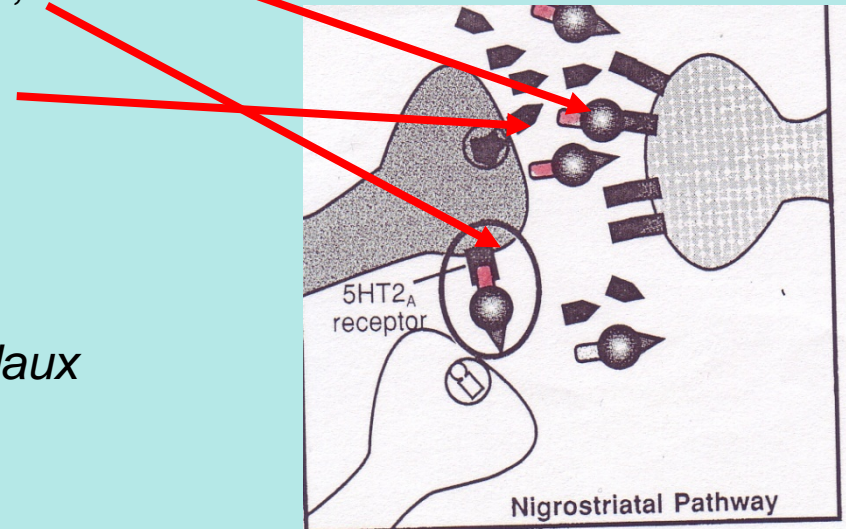


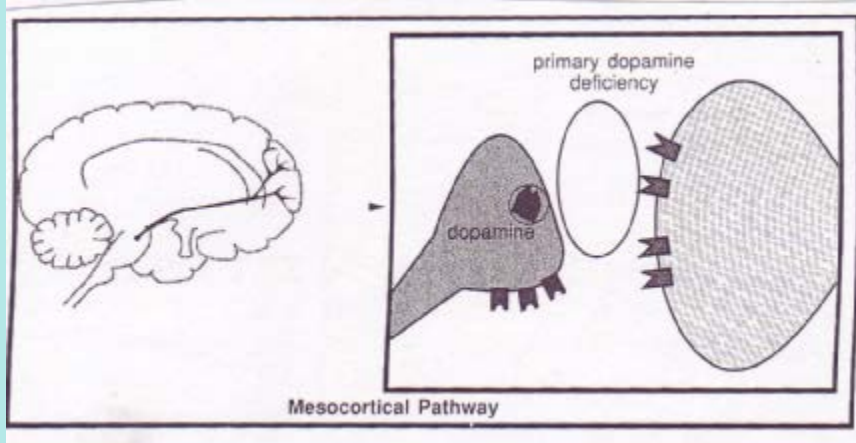
En présence de SDA, blocage du récepteur D2 (normalement dyskinésie)

Mais aussi blocage du récepteur 5HT2A, le neurone a dopamine est déshinibé :

la dopamine est sécrétée et entre en compétition avec l'inhibiteur D2 du SDA

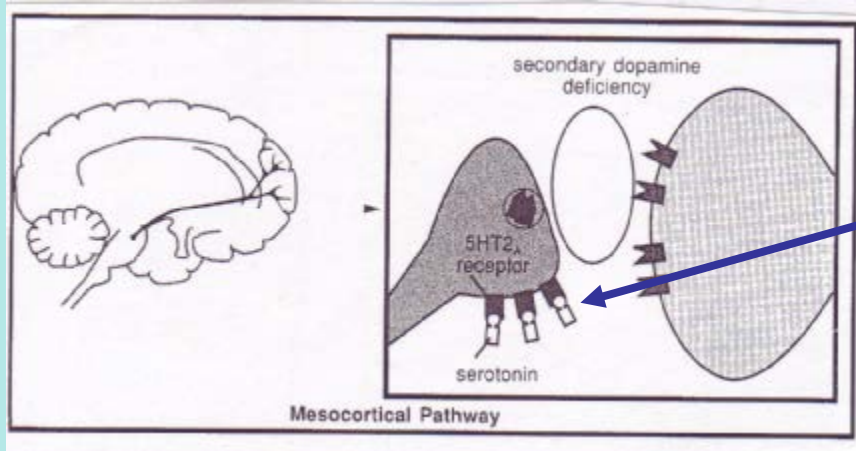
Plus de syndrome extra-pyramidaux



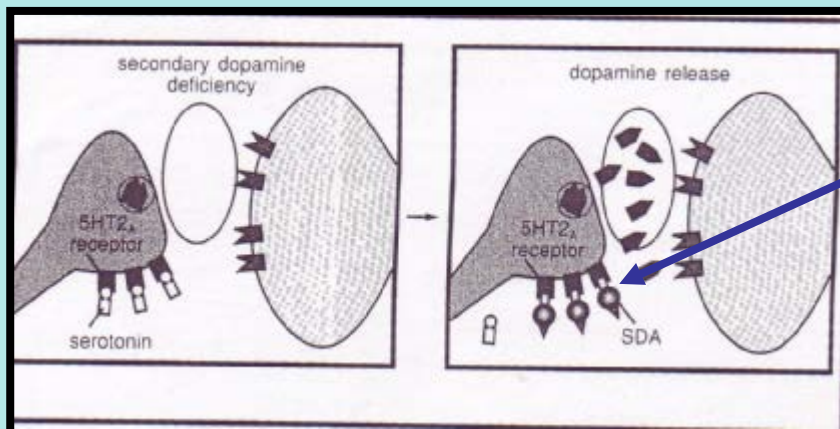


Au niveau mésocortical

L'absence de dopamine serait la cause des symptômes –



L'absence de dopamine pourrait résulter d'un excès de sérotonine qui serait la vraie cause des symptômes négatifs



En présence de SDA: blocage de la sérotonine

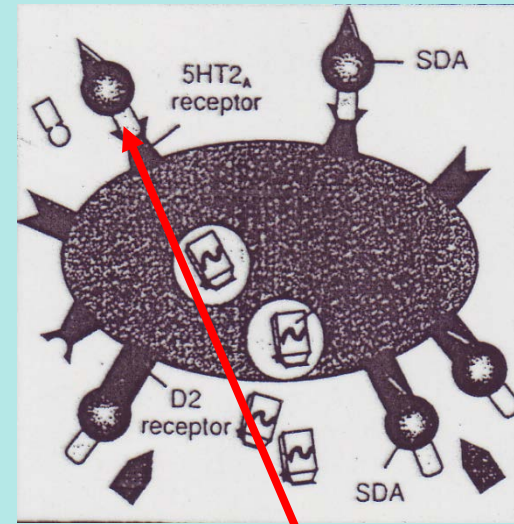
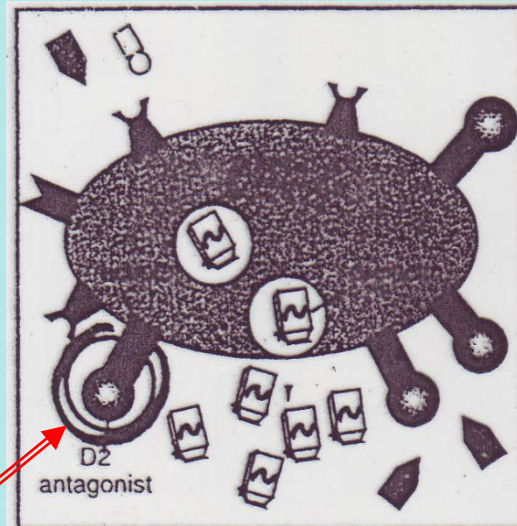
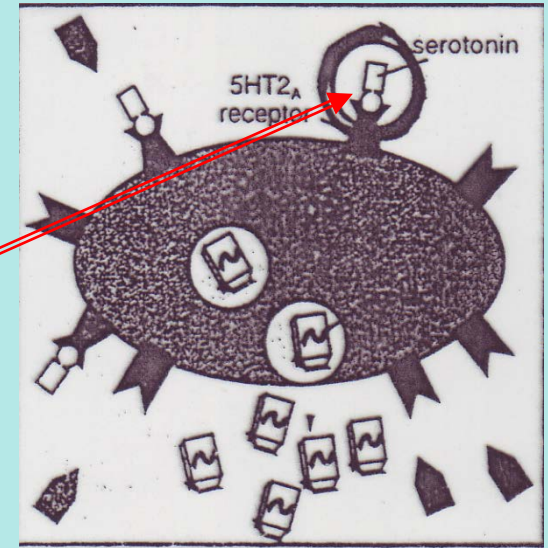
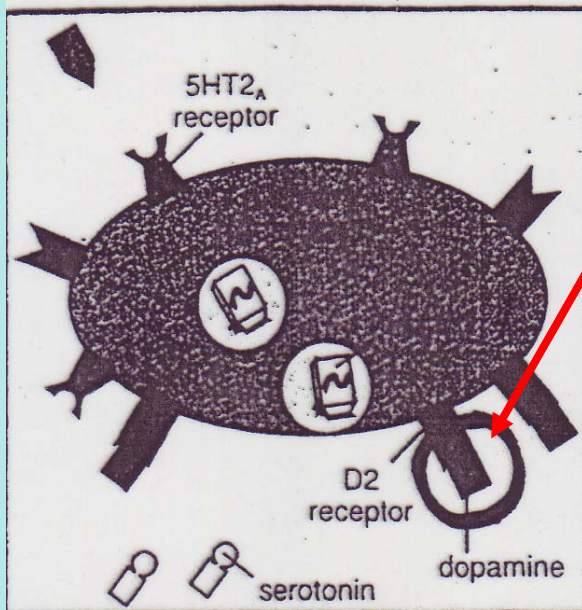
La synthèse de dopamine repart

Les symptômes – sont levés

Situation normale

La dopamine inhibe la sécrétion de prolactine

La sérotonine stimule la sécrétion de prolactine



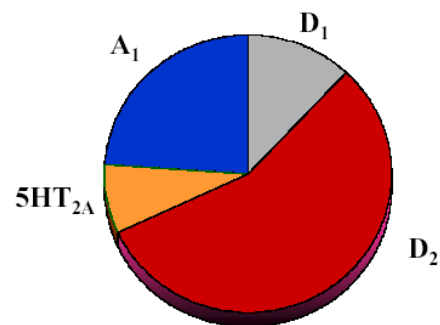
*Blocage de D2
Augmentation de la dopamine*

*En présence de SDA
situation contrebalancée*

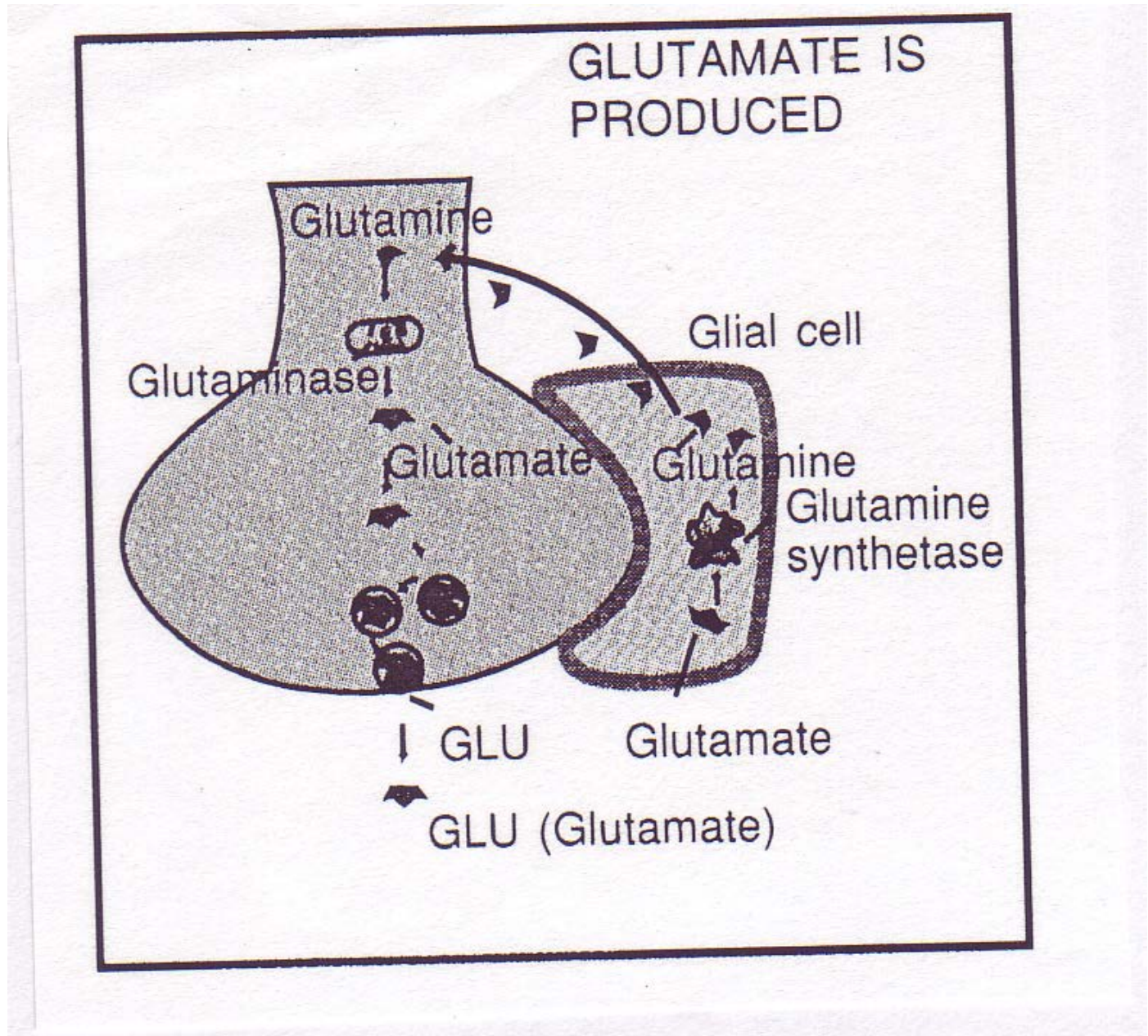
Antipsychotics/Psychotropics

Conventional	Second Generation
Haloperidol (Haldol) Fluphenazine (Prolixin) Thiothixene (Navane) Trifluoperazine (Stelazine) Chlorpromazine (Thorazine) Thioridazine (Mellaril) Perphenazine (Trilafon) Loxapine (Loxitane)	Clozapine (Clozaril) Risperidone (Risperdal) Olanzapine (Zyprexa) Quetiapine (Seroquel) Ziprasidone (Geodon) Aripiprazole (Abilify)

Haloperidol



GB) L'hypothèse glutamatergique



neuron

glia

glutamine

glutamine

glutamine synthase

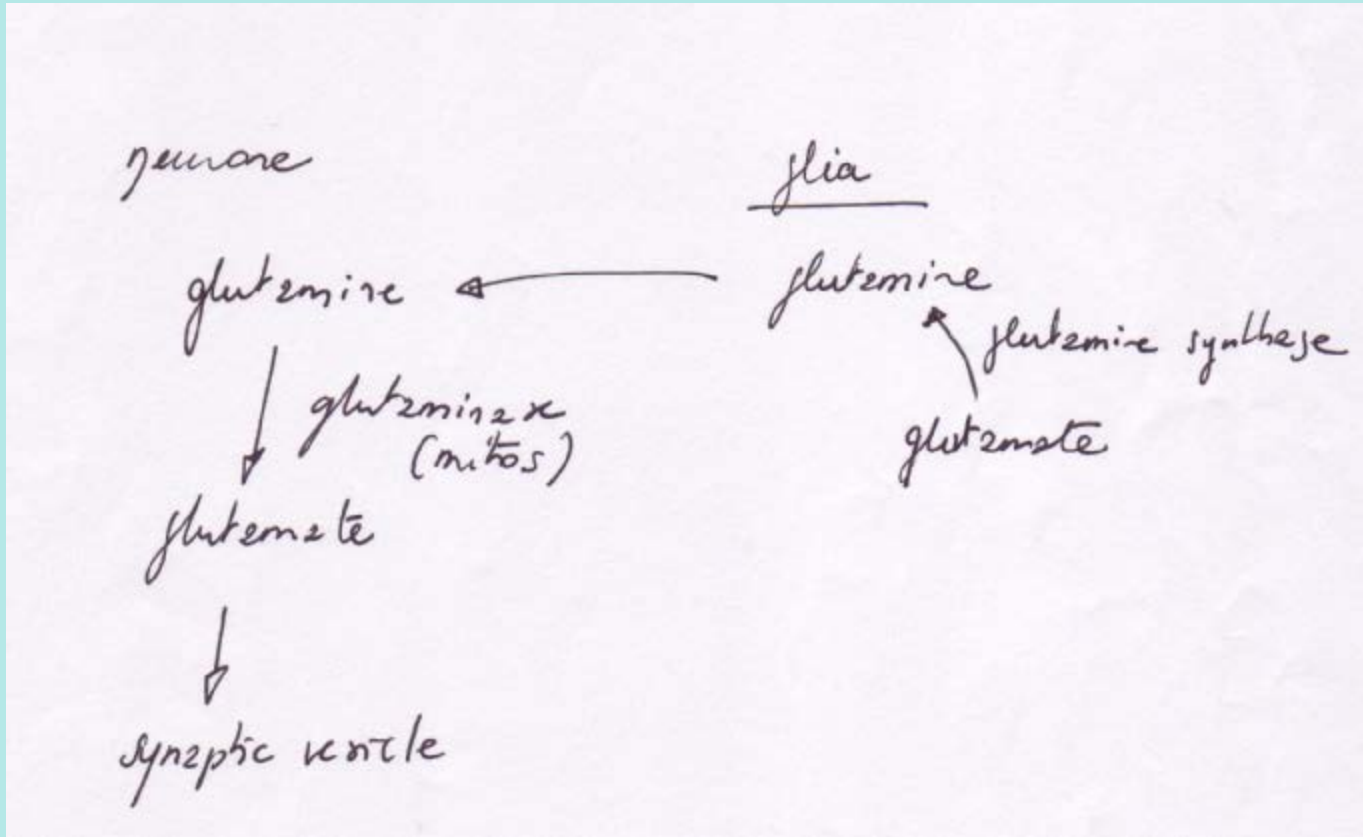
↓ glutaminase
(mitos)

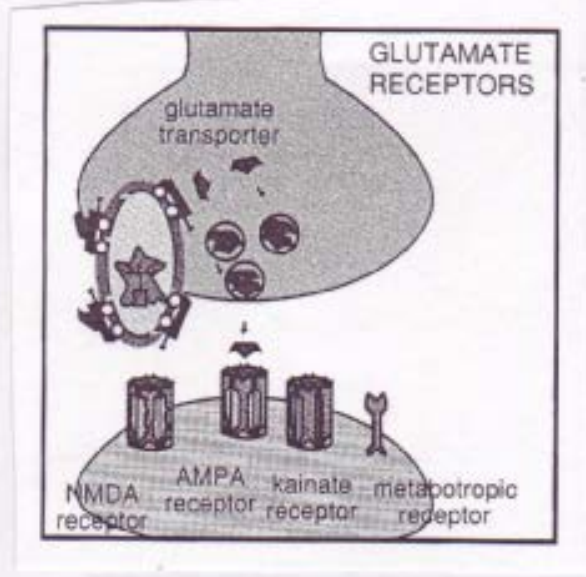
glutamate

glutamate

↓

synaptic vesicle



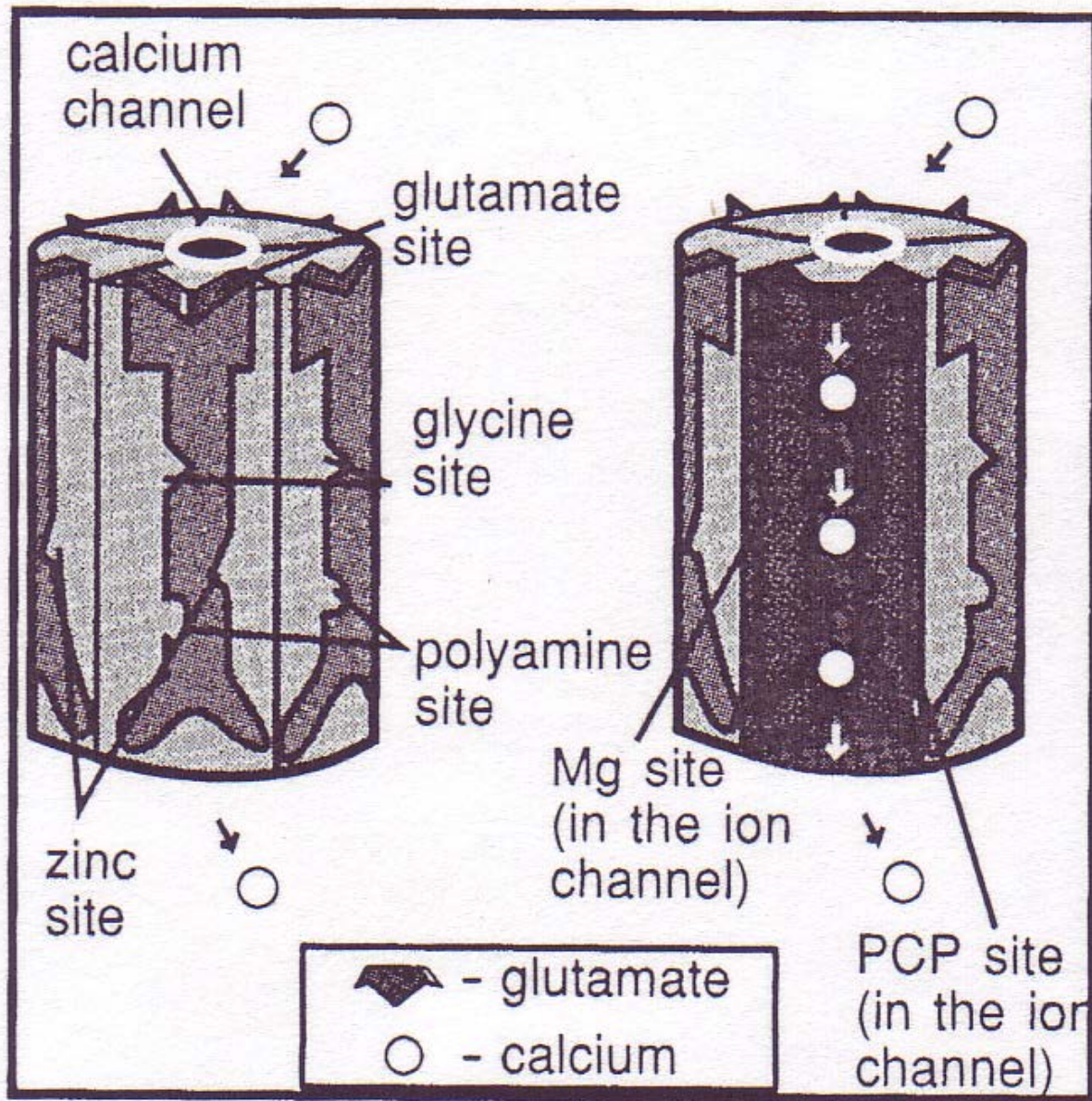


Recepteurs NMDA

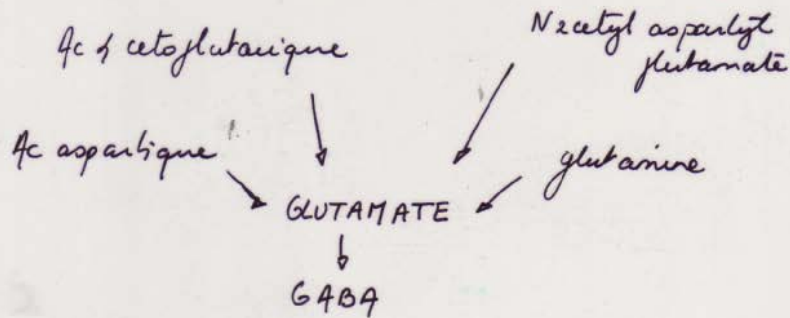
N-methyl D aspartate

Recepteurs pour NMDA

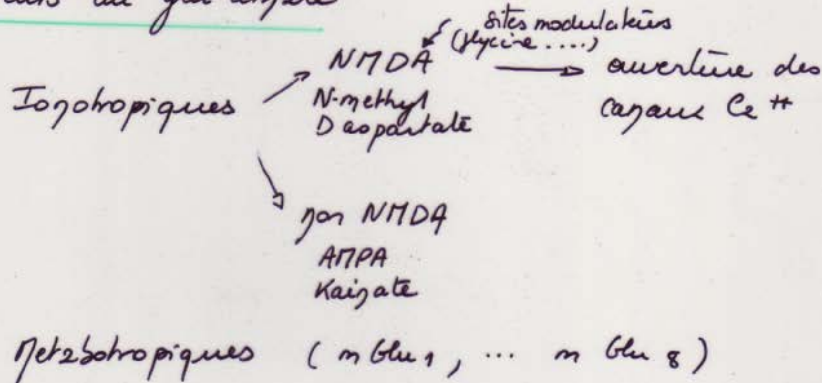
AMPA = α amino 3 hydroxy 5 methyl 4
isoxazole - propionic acid



Glutamate



Recepteurs au glutamate



Catabolisme

glutamate entré de la fente synaptique
par 2 pompes : transporteurs du glutamate
l'un à la surface du neurone, l'autre sur la
membrane de la fente

Actions

facilite la transmission synaptique SNC
favorise mémorisation
à dose élevée, toxique pour le cf

L'hypothèse glutamatergique de la SZ:

= La SZ résulterait d'une activité glutamatergique déficiente dans certaines synapses

La dopamine inhibe l'activité glutamatergique dans la plupart du cerveau

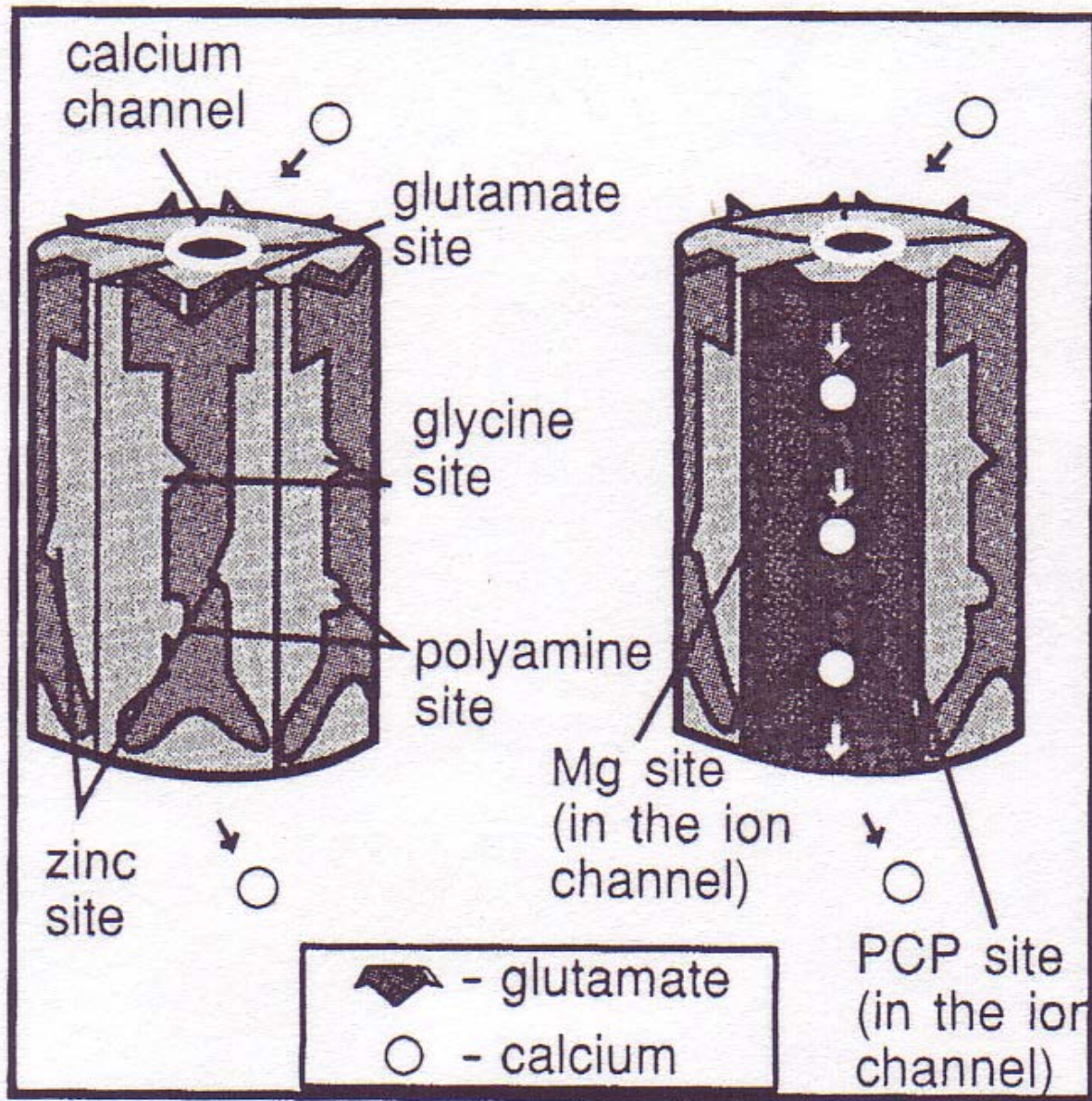
Le cerveau des SZ libèrent moins de glutamate dans le cortex préfrontal et l'hippocampe.

Les SZ ont aussi moins de récepteurs au glutamate.

La **Phencyclidine (PCP)** bloque les glutamate-type NMDA recepteurs.

L'administration de PCP génère un type de psychose qui ressemble très fortement à la SZ parce qu'elle induit des symptômes négatifs et positifs

Il n'y a pas de médicaments qui augmentent l'activité de glutamate dans le cerveau ce serait trop dangereux



H) Théorie (s)

Plusieurs disciplines, plusieurs théories

sociale, psychanalytique, biologique

Théorie neuro-développementale suggère que des interactions entre évènements génétiques ou/et environnementaux apparaissent au cours de la période péri-natale et durant les premières années de l'enfance à des moments cruciaux du développement;

Ceci conduirait à des anomalies de la différenciation neuronale, de la migration neuronale, de la mort cellulaire par apoptose et de la formation des synapses dans le cerveau.

(une cause neuro-dégénérative est peu probable, absence de gliose)

A l'appui de cette théorie, on peut noter que

1) des changements morphologiques du cerveau surviennent avant la maladie

- ventricules élargis, perte de volume cortical
- nombre de neurones inférieurs à la moyenne dans certaines régions du cerveau
- désorganisation des couches cellulaires dans l'hippocampe

2) Des anomalies neuro-motrices, comportementales ou fonctionnelles se produisant durant l'enfance sont fréquemment observés dans l'enfance des SZ, comme un QI faible, des aptitudes motrices faibles, pauvre développement du langage

3) Des détails physiques sont observés à un plus fort taux chez les SZ, le palais haut, les oreilles implantées plus basses, etc...

4) Des complications obstétricales (infection virale, famine diabète gestationnel) ou péri-natales (hypoxie) sont associées à la SZ

particulièrement quand ces complications surviennent au 2eme trimestre de la grossesse, à un moment donc où la croissance neuronale est à son maximum et où des migrations massives de neurones sont observées

Des marqueurs ont pu être découverts voir tableau mais sans qu'un mécanisme moléculaire sous-jacent clair puisse être dégagé.

Possible molecular markers of schizophrenia

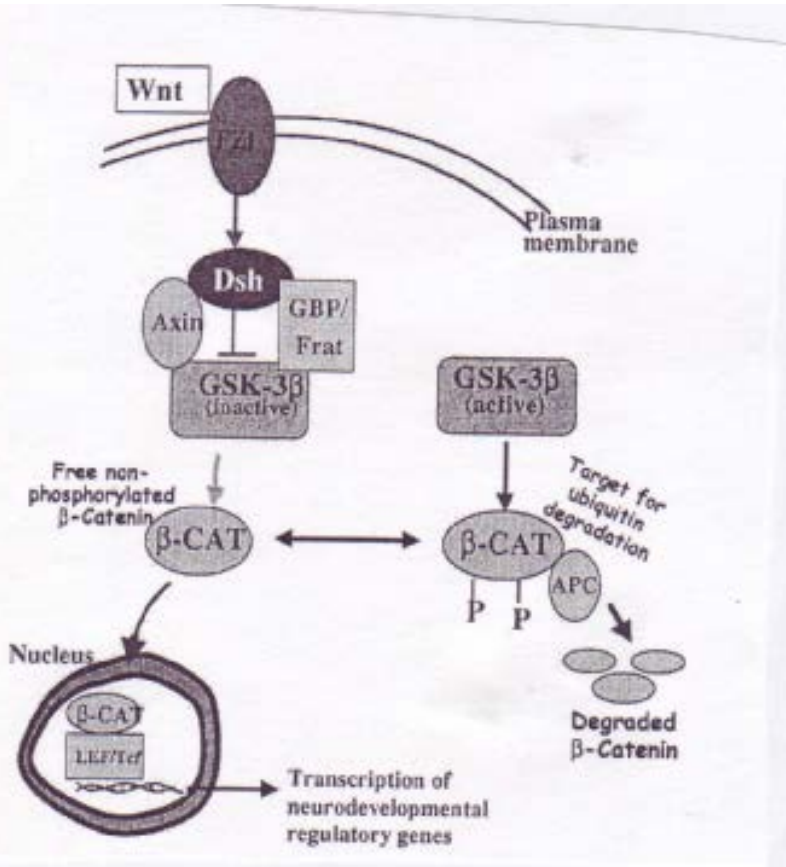
Marker	Characteristic	Changes in brain	References
Growth-associated protein-43 (GAP-43)	Structural synaptic vesicle protein	mRNA levels ↓ Protein levels ↑	Eastwood and Harrison, 1998 Sower et al., 1995
Synaptophysin	Structural synaptic vesicle protein	mRNA and protein levels ↓	Glantz and Lewis, 1997 Eastwood et al., 1995
Synaptosomal associated protein-25 (SNAP-25)	Presynaptic protein	mRNA and protein levels ^a	Thompson et al., 1998 Young et al., 1998 Karson et al., 1999
Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate diaphorase (NADPH-d)	Marker of prefrontal cortex neurons	No. of neurons containing NADPH-d ^b	Akbari et al., 1995 Akbari et al., 1996

^a Inconsistent.

^b Abnormal distribution.

Les études se sont orientées vers les gènes fondamentaux dans le développement du cerveau comme Wnt, et les événements majeurs contrôlant le développement neuronal comme l'apoptose

Explication du rôle de Wnt-1, de l'apoptose et du glutamate:



Les gènes Wnt codent pour des protéines impliquées dans le développement embryonnaire comme l'adhésion cellulaire et le réarrangement des synapses.

Les protéines Wnt- 1 extracellulaires interagissent avec les récepteurs de la famille frizzled.

Ceci entraîne l'hyperphosphorylation et l'activation de la protéine Disheveled et conditionne son assemblage avec d'autres protéines dont la GSK-3β glycogène synthase kinase 3B.

Un hétérotétramère se forme.
La GSK-3β devient inactive .

Exprimée normalement de manière constitutive, elle phosphorylle les B caténines ce qui conduit à leur dégradation par les ubiquitines.

Quand la GSK-3 β est inactivée, les B caténines peuvent être transférées au niveau du noyau. Elles interagissent avec un facteur de transcription et ce complexe permet l'activation de gènes régulateurs cruciaux pour le développement

Quel rapport avec la SZ?

Les souris Dsh-/- (sans protéine disheveled) présentent des anomalies du comportement social et des caractéristiques neuronales évoquant les désordres psychiatriques comme SZ

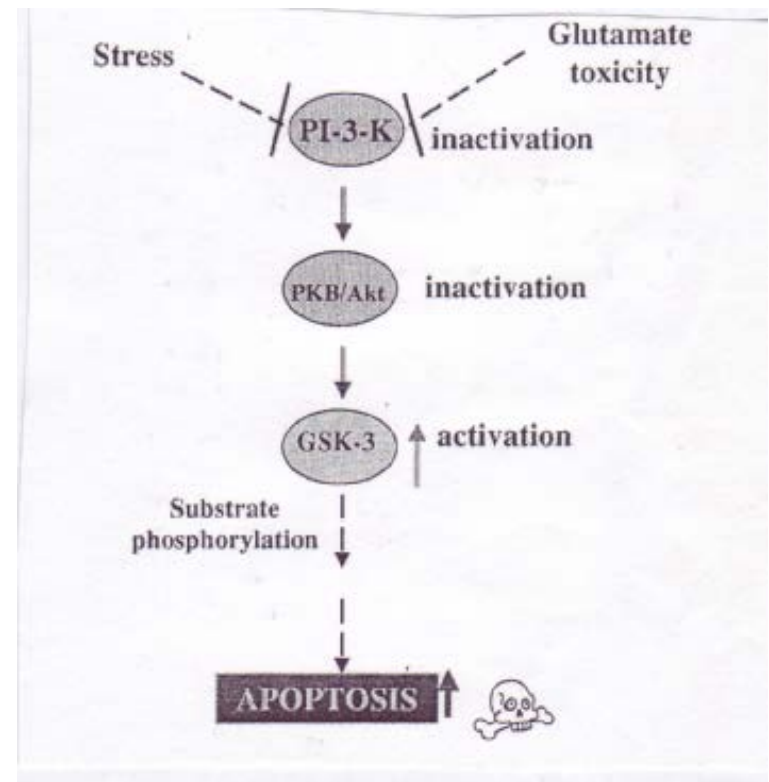
Si la GSK-3 β active, pas la transcription de gènes du développement

Si GSK-3 β inactive, transcription de gènes du développement

Les activités de la GSK3 β vont bien au delà de la cascade Wnt—1 et s'étendent aux cascades de signalisation de la mitogen activated protein kinase et de la phosphatidyl inositol-3-kinase (PI-3K) de ce fait elle est impliquée dans les mécanismes conduisant à l'apoptose .

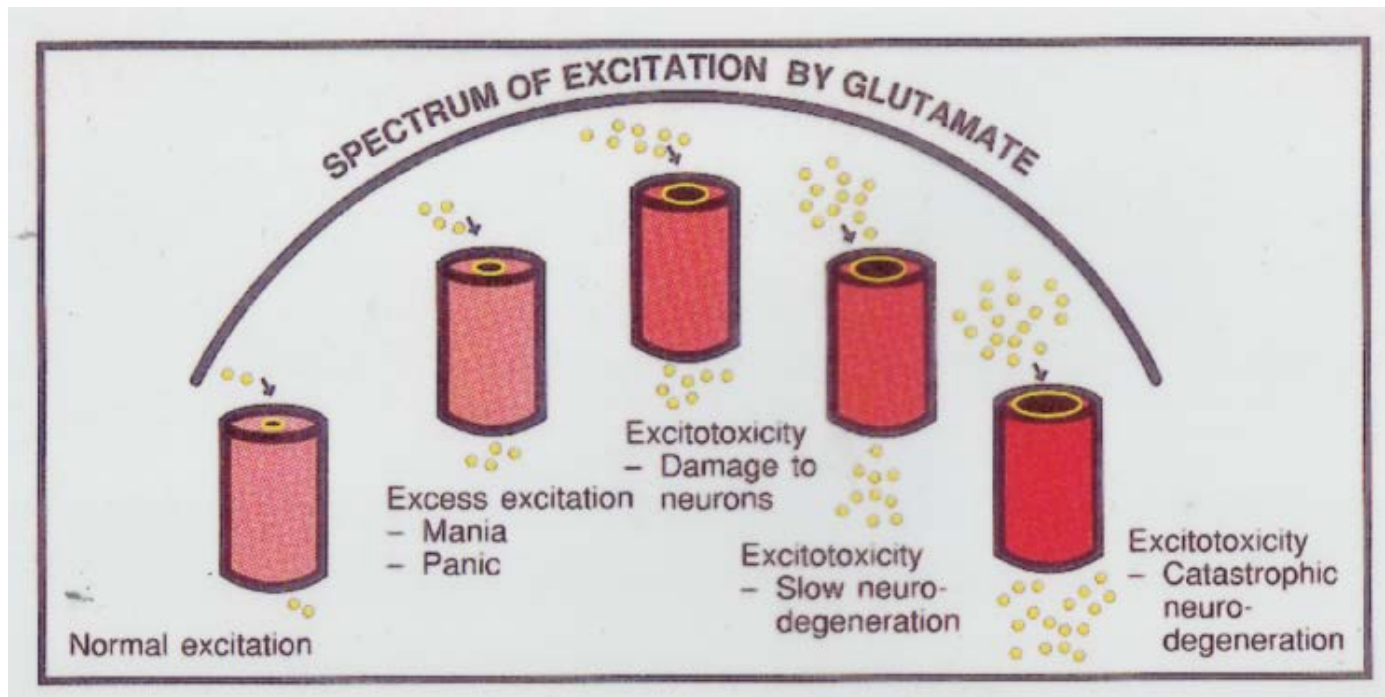
Un des inhibiteurs de la Gsk3 β est le lithium;

Le lithium protège les neurones en culture de l'apoptose induite par le glutamate médiée par les récepteurs NMDA de façon PI-3K dépendante .



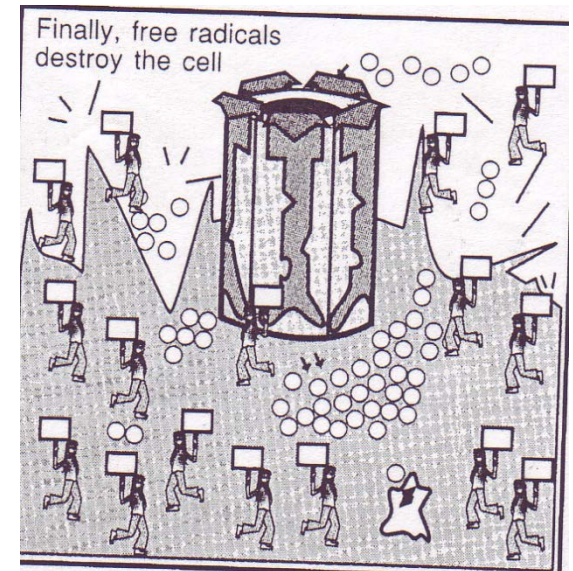
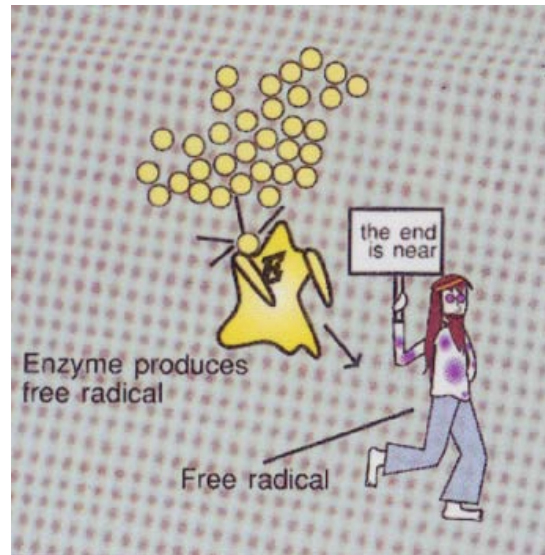
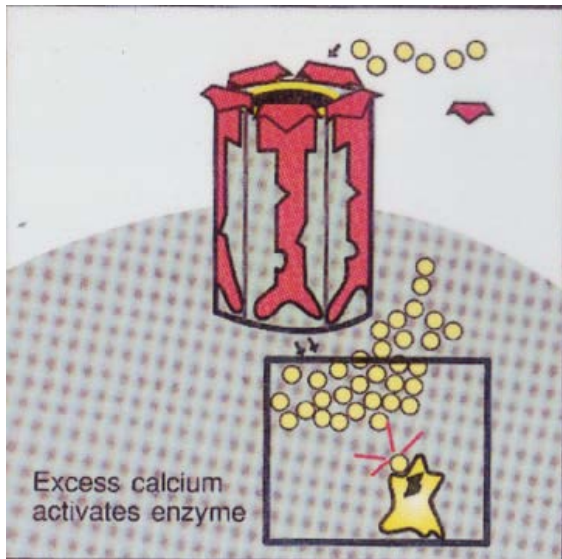
Les voies de la GSK-3 β croisent également le glutamate en effet, le système glutamatergique pourrait engendrer des processus neurodégénératifs par un mécanisme d'excitotoxicité.

Le neurone au lieu de véhiculer une neurotransmission normale se trouve excité à mort.



Avec un excès de glutamate, le calcium entrerait dans la cellule et activerait des enzymes produisant des radicaux libres.

Ces radicaux sont des substances chimiques capables de détruire d'autres composés chimiques et des composés cellulaires pouvant conduire jusqu'à la mort cellulaire.

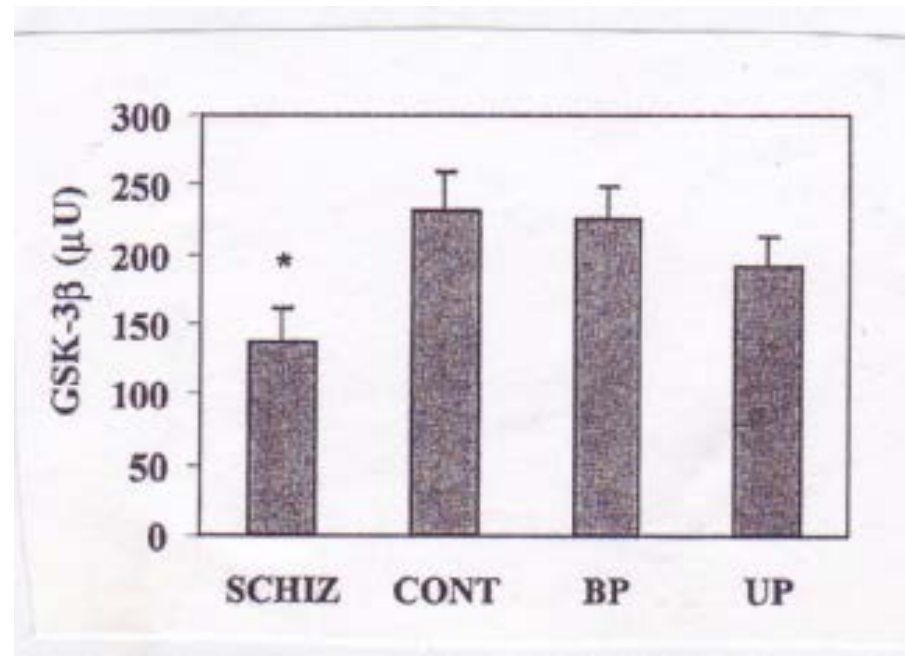


Des actions neuro-protectrices sont exercées par des antagonistes du glutamate. Certaines drogues peuvent jouer le rôle d'éboueur (scavenger), la vitamine E est un petit scavenger, les lazaroïdes (ils ressuscitent les neurones de la mort) aussi.

La toxicité au glutamate provoque une activation de la GSK-3 β

Cette activation est sur la voie de transduction du signal conduisant à l'apoptose

Les taux de GSK-3 β sont perturbés dans le cerveau des SZ.



Taux de GSK-3 β dans le cerveau post-mortem de SZ

BP: bipolaire

UP: unipolaire

Si cette théorie neuro-développementale est vraie, comment expliquer que la pathologie est absente ou discrète chez l'enfant et ne se déclare qu'en fin d'adolescence: modèle du « Two-hit »

Le modèle du Two-Hit:

Le patrimoine génétique et des anomalies dans les événements embryonnaires et péri-nataux constituerait le premier hit neuro-développemental qui conduirait à une vulnérabilité à la SZ

Le second-hit proviendrait de changements hormonaux, de changements dans la conscience de soi, des affects et des émotions liés à l'adolescence

I) Traitements

-Neuroleptiques

L'état d'environ 75% des patients s'améliore significativement en moins de 6 semaines contre comparativement 25% des patients traités par placebo

Le taux moyen de rechutes aigu est de 16% chez les patients traités aux anti-psychotiques alors qu'il s'élève à 74% chez les patients non traités

Dans les SZ réfractaires, (10 à 30 % des patients ne répondant pas au traitement), c'est la clozapine qui a démontré le plus d'efficacité

Tous possèdent des antagonistes des récepteurs dopaminergiques et le plus souvent du récepteur D2

Possible de les classer dans différents groupes

les classiques et les atypiques

Les atypiques sont soit ceux qui provoquent peu d'effets extrapyramidaux soit ceux qui sont des antagonistes des récepteurs 5HT2.

Ceci dit le Solian est considéré comme atypique et ils ne contient pas d'antagonistes 5HT2

Les incisifs, les sédatifs jouent respectivement sur les symptômes productifs et ou sur l'agitation

Du point de vue pharmacologique:

-Une activité antagoniste de la dopamine est nécessaire pour obtenir une activité anti-psychotique

-L'occupation soutenue des récepteurs D2 n'est pas nécessaire pour obtenir cette activité

-Il n'y a pas de preuves qu'une modulation d'un autre système de neurotransmetteurs puisse avoir une action anti-psychotique

-Mais d'autres systèmes peuvent influencer l'activité anti-psychotique d'un médicament en modulant l'activité de la dopamine

- D'autres systèmes peuvent jouer un rôle principal dans les dimensions cliniques autres que les symptômes positifs de la SZ (affect, cognition)

Relative Time Course of Response to Drug Therapy

1-3 days:

↓ agitation/hostility,
aggression/combativeness, anxiety;
normalization of sleep/eat patterns

1-2 weeks:

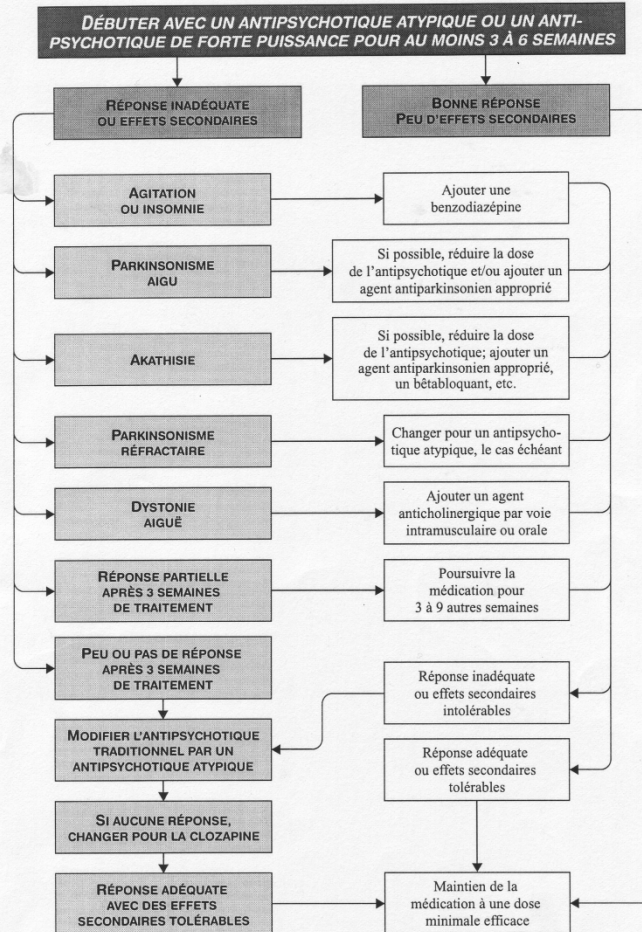
Improvement in socialization,
self-care habits, and mood

3-6 weeks:

Improvement in thought disorder, ↓
in delusions & hallucinations;
appropriate conversations

ALGORITHME 1

TRAITEMENT DURANT LA PHASE AIGUË



ALGORITHME 2

ANTIPSYCHOTIQUES DURANT LA PHASE DE MAINTIEN

