

Contexte

Quelques modèles courants dans la schizophrénie

- Schizophrénie – théorie
- Dopamine – Glutamate
- Vulnérabilité – stress
- Neuro- développemental / dégénératif
- Cognitifs
- Disconnectivité

Les 3 propriétés d'une classification

Utilité : pour quel usage est-elle faite, dans quelle mesure elle est adaptée.

Fiabilité : accord entre les utilisateurs : reproductibilité intercotateur, mais aussi reproductibilité test-retest.

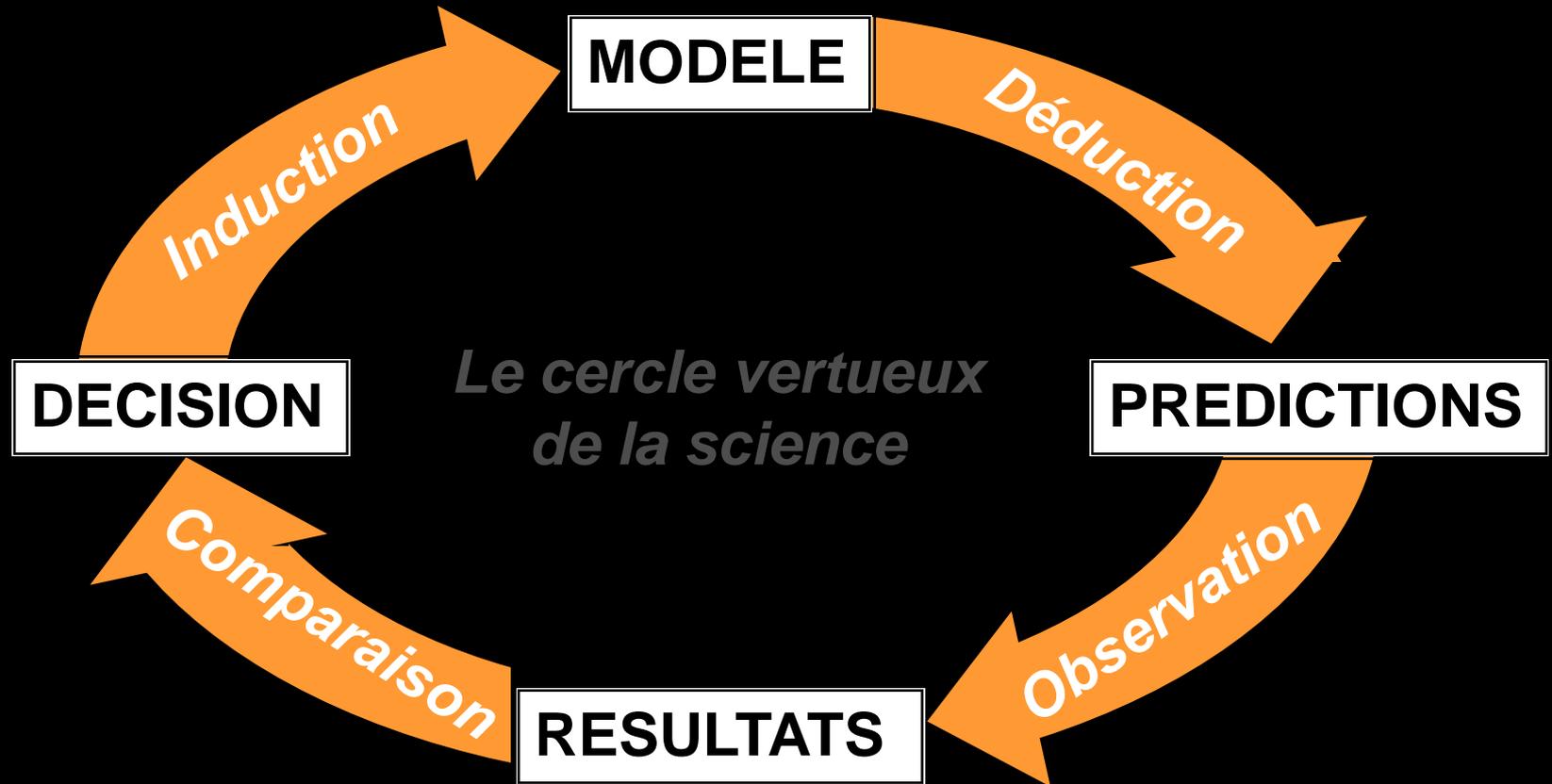
Validité : dans quelle mesure elle reflète la réalité du monde (étiologies différentes).

La validité : une spécificité des classifications scientifiques

Paradigme : l'ensemble des positions philosophiques et des hypothèses sur lesquelles s'appuient les scientifiques d'un domaine particulier (*Kuhn*)

Réaliste : Les objets décrits par la science existe en dehors du processus de description, de nos constructions théoriques (\neq idéaliste ou nominaliste)
 \Rightarrow recours constant à l'observation ou l'expérimentation.

La validité : L'adaptation du modèle à la réalité



La science tend vers la validité (processus), mais ne peut jamais prétendre parfaitement décrire la réalité

Foucher et Greene sous presse

Classification médicales sont scientifiques et donc recourent au concept de validité

Maladie = Entité morbide naturelle (réalité extérieure) correspondant au dérèglement d'un processus physiologique
Définition \Rightarrow étiologie, physio-pathologie. Expl. Kraepelin

Symptômes

Physio-pathologie

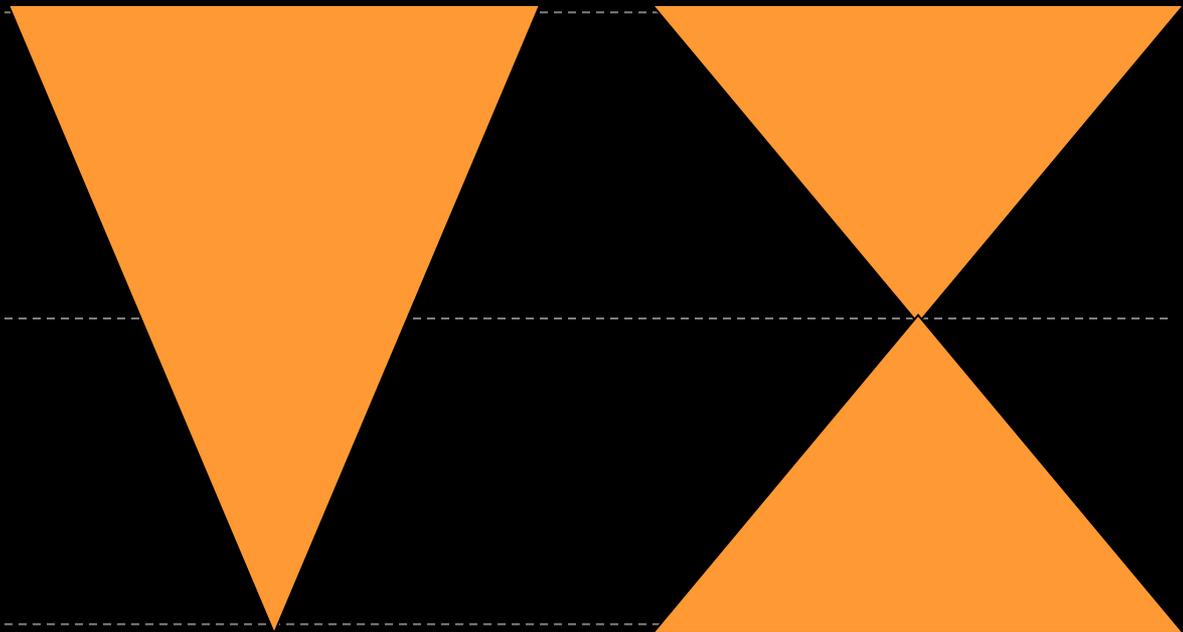
Étiologie

Exemple

Maladie de
Huntington

Maladie de
Parkinson

Foucher et Greene sous presse



Toutes les classification en médecine n'ont pas besoin d'être valides

Validité répond à une utilité scientifique, pas tjrs utile
Exemple de la classification des retards mentaux

- Selon les étiologies / physiopathologies connues pour 40% des formes, càd > 300 causes connues
 - *Utilité* : science, traitement spécifique (phénylcétonurie), malformations associées (22q11)
- Selon le degré d'atteinte (légère, modérée, sévère) sur la base d'un QI
 - *Utilité* : prédiction du niveau d'adaptation psychosociale et de l'orientation

Classifications internationales

Un succès... relatif

Fiabilité

- Reproductibilité inter-cotateur : bonne.
- Reproductibilité "test-retest" : médiocre avant 2 ans d'évolution, au delà pb (expl: trouble schizo-affectif). En fait PAS un diagnostic longitudinal MAIS d'épisode.

Utilité

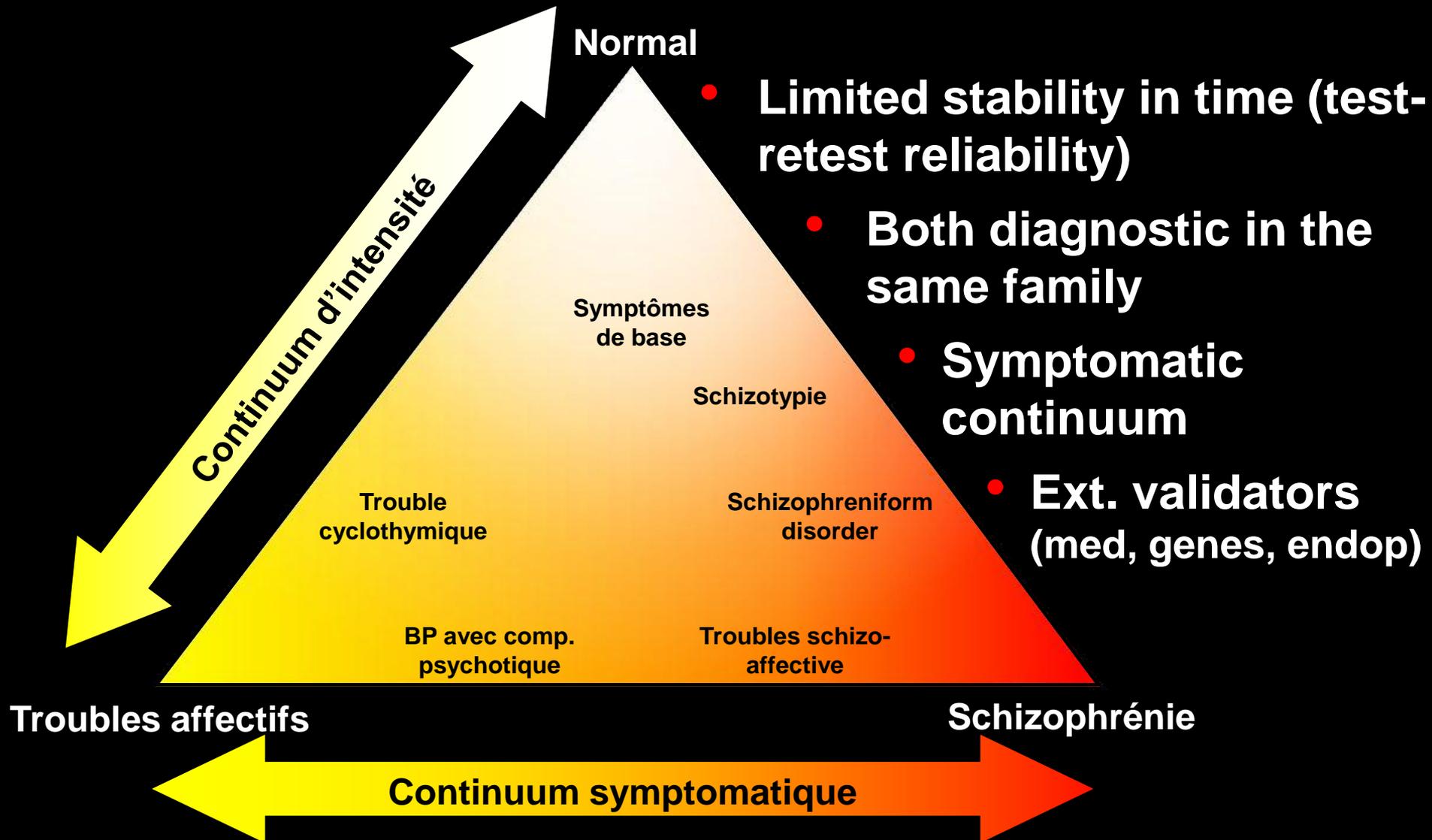
- Épidémiologie (⇒ politique de soin).
- Thérapeutique : accumulation de connaissance (recommandations).
- *Recherche fondamentale : aucune découverte majeure à ce jour. MAIS PAS FAITE POUR CELA !*

La schizophrénie elle-même est un modèle

- **Problème d'inscription dans le modèle médical**
- **Car n'est pas une maladie**
 - ✓ **Maladie : Entité nosographique se différenciant des autres par une cause (étiologies) ± une physiopathologie spécifique, MAIS pas forcément par leurs symptômes !**
- **Notion de syndrome et de trouble**
 - ✓ **Troubles : syndrome (ensemble de symptômes) dont l'évolution est supposée connue / caractérisée.**

Le concept de continuum

Un double visage



La schizophrénie elle-même est un modèle

**Comment esquiver le problème de la
schizophrénie-théorie ?**

- **Travailler sur le "continuum" : exemple
approche dimensionnelle (DSM5 et CIM11)**
- **Travailler sur un symptôme de façon
transnosographique**
- **Travailler sur un fractionnement en troubles
élémentaires (35 formes Wernicke-Kleist-
Leonhard), mieux supporté par validateurs
externes**

Dopamine

- **Psychoses récurrentes amphétaminiques sujet N, sensibilisation**
- **Aggravation psychose schizophrènes par DA (amphétamine, stress, thymie) – état dépendant**
- **Traitement anti D2 (pas anti 5HT2)**
- **Augmentation de DA striatale lors psychose (état dépendant)**
- **Augmentation des capacité de synthèse DA (F-dopa)**
- **Augmentation Rc D2**

Dopamine

- **DA striatale expliquerait symptômes positifs**
- **Origine : destruction DA frontale \Rightarrow augmentation DA striatale (Pycocock 1980)**
- **Mais peu répliqué**
- **Cependant hypo-DA frontale pour expliquer symptômes négatifs et cognitifs (D1)**
- **Mais pas démontrés par PET actuellement**

Dopamine

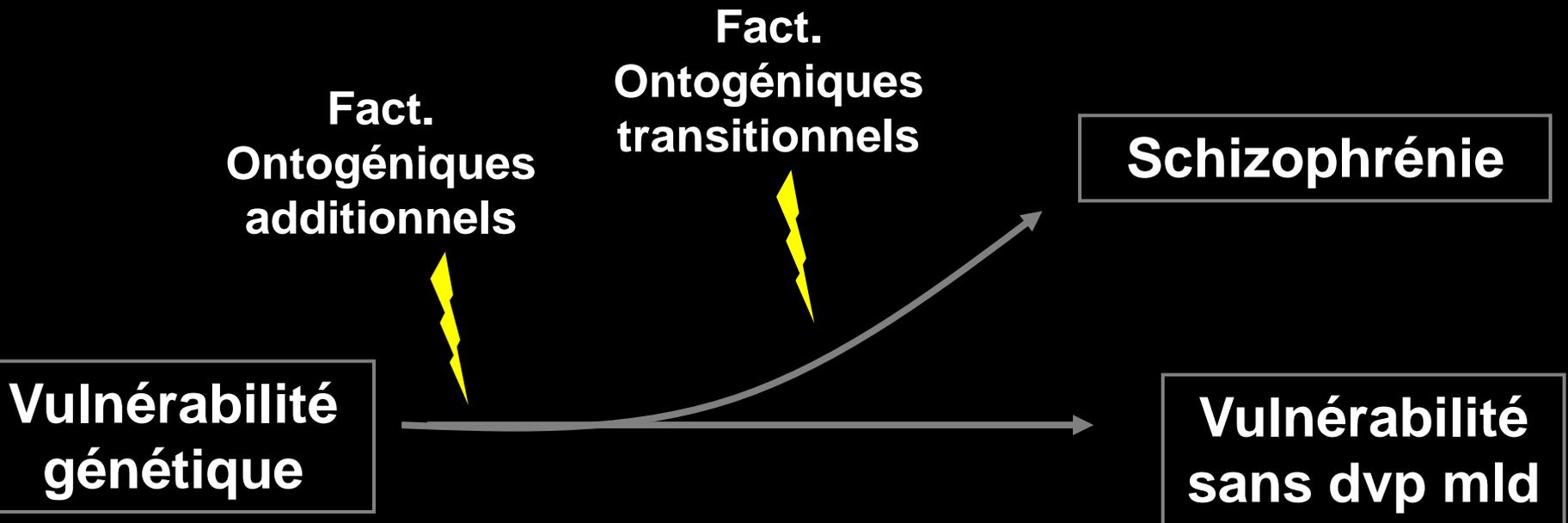
- **Nouveaux traitement**
 - ✓ Atypiques
 - ✓ Agonistes partiels
- **D2, mais où ?**
 - ✓ Striatum
 - ✓ Cx temporal
 - ✓ Thalamus
- **Physiopathologie des symptômes : la saillance (saliency)**
- **MAIS** : en fait meilleur modèle de manie !

Glutamate

- **Observation intoxication PCP, kétamine**
 - ✓ Symptômes négatifs (+perplexité) et cognitifs (MT, épisodique)
 - ✓ Symptômes positifs – DA ?
- **Action sur Rc NMDA**
- **Drogue pro-NMDA efficacité sur symptômes négatifs ± cognitifs**
- **Mais hyper / hypo Glut ?**
antiNMDA ⇒ augmentation libération Glu
- **Augmentation Rc en frontal (ACA), diminution en temporal interne**
- **Gènes trouvés actuellement : neuréguline, RGS4, dysbinding affectent potentiellement Glu**

Modèle vulnérabilité – Stress

Étiologie multi-déterminée



Facteurs de transition ?
Stress, toxiques, thymie

Modèle vulnérabilité – Stress

Facteurs de vulnérabilité

- **Génétique**

- ✓ agrégation familiale
- ✓ étude jumeaux et adoption
- ✓ neuréguline, dysbinding etc...

- **Ontologique**

- ✓ Grossesse (grippe, alimentation, saisonnalité des naissances...)
- ✓ Accouchement dystocique

MAIS : seraient dissociées (pas les mêmes formes)

- **Développement d'interventions** en phase pré-
psychotiques voir prodromique

Neuro-développemental

- **Atteinte très précoce**
 - ✓ Grippe, alimentation, pic saisonnier
 - ✓ Accouchement dystocique
- **Intervalle libre en fait déjà qq chose**
 - ✓ Neuro mineurs, sociabilisation
 - ✓ QI, neuropsych (attention, MT)
 - ✓ Dysmorphie
- **Révélation adolescence adulte jeune déjà anomalies**
 - ✓ Cognition (attention, MT)
 - ✓ Structurales (thalamus, temporal, préfrontal, pariétal)
- **Période de quiescence (rat Lipska) ?**

Neuro-dégénératif

- **Pas de perte neuronale post 2ème trimestre (pas de gliose)**
- **Mais trouble progressif ?**
 - ✓ Post premier épisode chute de QI
 - ✓ Altération fonctions neuropsychos (~1 à 5 ans)
 - ✓ Progression de l'atrophie (~2 à 5 ans)
- **Psychose toxique**
 - ✓ Durée de psychose non traitée (dissocié du fonctionnement prémorbide)
 - ✓ Formes encéphalitiques ?

Cognitifs

La schizophrénie est souvent présentée comme une maladie de la cognition. Réalité ?

Neuropsychologie cognitive classique échoue à expliquer symptômes

⇒ neuropsychologie sur mesure

- **Cognition chaude (émotion, cog sociale)**
- **Trouble de la métacognition**
 - ✓ Agentivité (Frith, Jeannerod)
 - ✓ Théorie de l'esprit (Frith, Sarfati)
- **Dysmétrie cognitive (Andreasen)**

Disconnectivité

- **Histoire** (Wernicke, Kraepelin, Bleuler, Gross)
- **Réduction neuropile – synapses**
 - ✓ Anatomopathologie marquage et structure
 - ✓ IRM anat, spectro
 - ✓ Expression mRNA
 - ✓ Mld neuro
- **Anomalies SB**
 - ✓ IRM anat, DTI, MTI
 - ✓ mRNA
- **Anomalies de synchronisation – fonctionnement d'ensemble**
(intégration fonctionnelle)

Merci de votre attention

La présentation est disponible

http://www.c-e-p.eu/Page_perso_JF.html

Modèle du continuum

Normal

Basic
symptoms

Schizotypie

Troubles psychotiques
aigus et transitoires

Trouble
schizophréniforme

Troubles
cyclothymiques

Troubles schizo-
affectifs

Tbl bipolaire avec
caractéristique psychotique

Schizophrénie

Troubles
bipolaires

