



# le fait médical

> DE LA RECHERCHE AU PATIENT <

N°71 AOÛT 2009 · www.lefaitmedical.ch

## Schizophrénie

ÉDITORIAL

La schizophrénie est une maladie fréquente, dont les manifestations sont très diverses, invalidantes et souvent durables. Faisons donc le point sur les connaissances cliniques actuelles, ainsi qu'un domaine prometteur de la recherche biomédicale, sans oublier un certain nombre d'idées reçues.

Dans sa contribution, le Professeur Pierre Bovet passe en revue les divers symptômes caractéristiques et décrit la souffrance que vivent ces malades. Il aborde aussi les effets et les limites des différentes approches thérapeutiques. Les nouveaux médicaments n'influencent eux aussi que certains symptômes de la maladie et les approches thérapeutiques complémentaires, qui sont multiples, doivent être coordonnées.

Le pronostic n'est pas toujours aussi sombre

qu'on le croit généralement et

c e r t a i n s

groupes de

patients,

traités à

temps, dès

le début de

l'atteinte,

ont un

meilleur avenir. Cependant,

la majorité des malades vivent

des difficultés

d'insertion sociale ; ils se montrent

vulnérables

aux exigences de

rendement et de normalité de la société actuelle. Des

structures associatives offrent leurs ressources à ces

personnes et à leur entourage.

La nature du problème est en elle-même complexe et assez mal connue, les facteurs de risque et les causes sont multiples. Plusieurs gènes ont été mis en évidence, qui engendrent une vulnérabilité particulière aux influences de l'environnement pendant la période du développement du cerveau. Les Drs Kim Do et Michel Cuénod expliquent les interactions entre les facteurs biologiques – en particulier génétiques – et les facteurs environnementaux. Leur groupe travaille entre autres sur le glutathion, une substance anti-oxydante qui normalement se trouve en abondance dans les cellules et qui ferait partiellement défaut chez certains patients. Ces recherches aboutiront peut-être à identifier des substances qui agissent sur la cause et non seulement sur les manifestations de la maladie.

Enfin, le témoignage d'un patient relate avec

précision un premier épisode

de schizophrénie,

en l'occurrence lié à

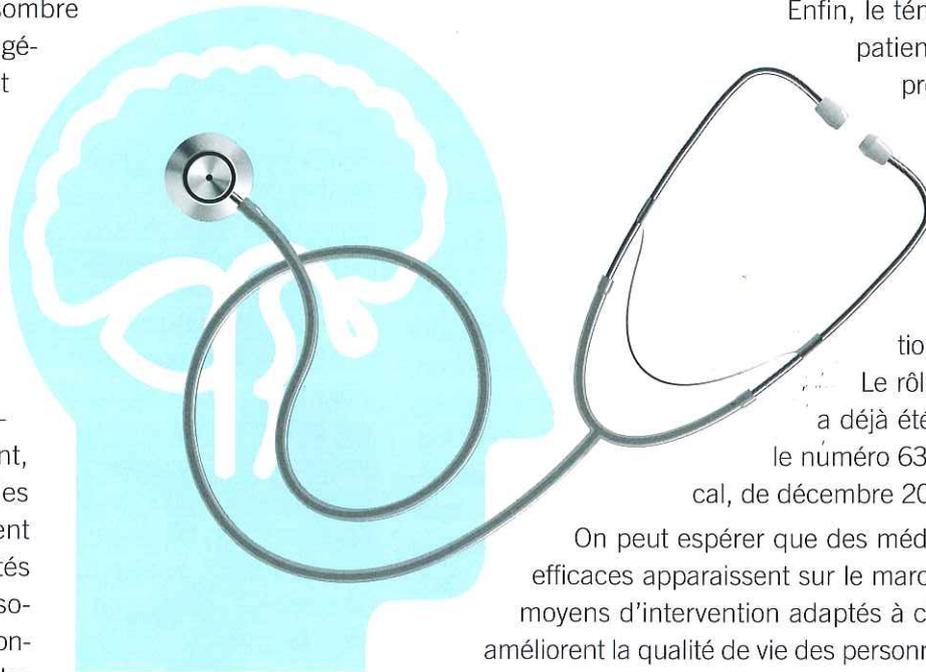
la consommation de cannabis.

Le rôle du cannabis a déjà été évoqué dans

le numéro 63 du Fait Médical, de décembre 2006.

On peut espérer que des médicaments plus efficaces apparaissent sur le marché et que des moyens d'intervention adaptés à chaque patient améliorent la qualité de vie des personnes atteintes et de leur entourage.

· Dr Laurent Junier  
Lausanne



## La schizophrénie

En 1908, le psychiatre zurichois Eugen Bleuler proposait le terme de *schizophrénie* pour désigner une maladie qui existait déjà depuis de nombreux siècles, mais qui n'avait été reconnue comme

une entité particulière qu'une dizaine d'années auparavant. Le tableau clinique de la schizophrénie est composé de symptômes très divers et la forme que prendra la maladie chez un pa-

tient donné peut se modifier complètement au cours de son évolution. Une vive controverse persiste d'ailleurs depuis le début du siècle passé: la schizophrénie existe-t-elle vraiment ou regroupe-t-on sans raison sous ce terme des maladies différentes les unes des autres?

Bleuler a proposé le terme de schizophrénie: littéralement, «crâne divisé», esprit clivé. Non pas, comme on le croit parfois à tort, parce que les schizophrènes auraient plusieurs personnalités, à la manière de Dr Jekyll and Mr Hyde, mais parce qu'il y a dissociation, dysharmonie entre le fonctionnement affectif ou émotionnel du sujet et son fonctionnement intellectuel ou cognitif, c'est-à-dire relevant de l'acquisition des connaissances (voir plus bas, sous *Troubles des fonctions cognitives*).

### Tableau clinique

#### Symptômes dits positifs

Les symptômes les plus connus de la schizophrénie sont les plus spectaculaires: délire (souvent de persécution, mais pas toujours), hallucinations surtout auditives (mais qui peuvent aussi toucher la vue, l'odorat, le goût, le toucher) et désorganisation de la pensée et du langage (raisonnements bizarres, blocages soudains, usage de néologismes, etc.). C'est ce que l'on appelle aujourd'hui les symptômes *positifs*, ou symptômes psychotiques, de la maladie. Ils surviennent généralement par crises et, chez nombre de patients, peuvent s'amender, voire disparaître, spontanément ou sous l'effet de médicaments, quitte à réapparaître à l'occasion d'une nouvelle crise.

#### Symptômes dits négatifs

D'autres symptômes, dits *négatifs*, sont moins spectaculaires, mais invalidants, d'autant qu'ils sont souvent plus

persistants, et réagissent mal aux médicaments: des activités dans lesquelles le patient s'investissait ne présentent plus aucun intérêt pour lui; il peut sembler indif-

férent, son langage s'appauvrit, il peine à s'activer et se replie sur soi.

#### Troubles des fonctions cognitives

Enfin, 80% environ des patients schizophrènes souffrent de troubles de certaines *fonctions cogni-*

*tives*; il ne s'agit pas là de l'intelligence à proprement parler, mais d'outils qui nous permettent de l'exercer: mémoire, attention, capacités de catégorisation et d'abstraction, capacité de planifier des actions complexes; ces troubles cognitifs, qui ne réagissent pas non plus aux médicaments, sont un facteur majeur de l'invalidité qui touche de si nombreux schizophrènes, d'autant plus qu'ils amplifient les difficultés provoquées par les symptômes négatifs.

Mais, encore une fois, le tableau clinique est très variable d'un individu à l'autre: certains patients ne délireront jamais, chez d'autres il n'y aura presque pas de symptômes négatifs, d'autres encore connaîtront des troubles de la mémoire alors que d'autres subiront des troubles de l'attention.

### Evolution

La schizophrénie a mauvaise presse. Elle est considérée comme systématiquement chronique, sans possibilité de rétablissement, non seulement par le public en général, mais par nombre de médecins, psychiatres compris. Il est extrêmement important de combattre cette fausse image: la schizophrénie commence, dans la grande majorité des cas, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte; «prédire» alors ou laisser croire à un jeune sujet (et à ses proches), qu'il ne s'en remettra jamais fera régner une atmosphère de désespoir qui ne favorisera évidemment pas l'évolution.

Or, le rétablissement, en tout cas en termes de symptômes, est beaucoup plus fréquent qu'on ne le croit. Dans les cinq ans après un premier épisode schizophrénique, la moitié environ des patients n'ont plus présenté de symptômes positifs ou négatifs de la maladie durant une période d'au moins deux ans. Le tableau est plus sombre

Une maladie grave,  
dont il faut pourtant  
combattre la fausse image

en ce qui concerne l'invalidité professionnelle : cinq ans après un premier épisode schizophrénique, trois quarts des patients ont tout de même souffert d'invalidité durant une période d'au moins deux ans ; l'invalidité n'est pas due seulement aux symptômes directs de la maladie, mais à un ensemble plus vaste (stigmatisation; manque de formation professionnelle, car celle-ci a été entravée par l'éclosion de la maladie). Ce point noir de l'évolution doit être combattu d'une part en améliorant considérablement les moyens à disposition pour permettre la réinsertion professionnelle (développement de protocoles de réinsertion tenant compte des spécificités de la maladie, places de travail adaptées, coopération entre patient, employeur et soignants), d'autre part en développant des outils thérapeutiques pour combattre les troubles des fonctions cognitives.

Il n'en reste pas moins que la schizophrénie est une maladie grave. Lors des premiers épisodes surtout, elle est cause d'angoisses massives; le sujet se sent incompris, voire rejeté par le monde entier, proches compris; le suicide est une issue malheureusement trop fréquente, qui touche 10 à 15% des patients.

### Fréquence

Une personne sur 100 environ risque de faire au moins une fois dans sa vie un épisode de type schizophrénique. Chaque année, environ 1'500 nouveaux cas de schizophrénie se déclarent en Suisse. Cette affection touche également les hommes et les femmes, mais celles-ci font en moyenne leur première «décompensation» un peu plus tardivement que les hommes.

### Causes

Comme pour la plupart des maladies mentales, on ne connaît pas bien les causes de la schizophrénie. Ce que l'on sait, c'est que des facteurs génétiques complexes influencent le terrain de prédisposition, mais que la génétique ne détermine pas à elle seule le développement de la maladie. Aux facteurs génétiques doivent s'ajouter divers autres éléments: facteurs environnementaux biologiques (manque d'oxygène à la naissance? infection virale de la mère durant la grossesse? carences alimentaires?) ou psychologiques (enfance difficile, maltraitance, abus sexuels), ainsi que certains facteurs sociologiques (vivre dans une très grande ville, migration). Avoir un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur) schizophrène multiplie par 12 environ le risque, pour un

sujet, de développer la maladie. Dans une paire de «vrais» jumeaux, la probabilité de souffrir de schizophrénie si son co-jumeau en souffre est d'environ 1 sur 2 – un argument très fort pour l'influence génétique, mais la preuve également qu'elle ne détermine pas tout.

Les travaux de génétique moléculaire ont permis de mettre en évidence que plusieurs mutations, identifiées sur divers chromosomes, sont plus fréquentes chez les schizophrènes que dans la population générale; mais à ce jour, aucune de ces particularités n'a été trouvée chez tous les schizophrènes; et plusieurs de ces mutations se retrouvent davantage chez des patients souffrant d'un autre trouble psychiatrique, notamment le trouble bipolaire (maniaco-dépression).

A Lausanne, une équipe de chercheurs du Centre de neurosciences psychiatriques du Département de psychiatrie affine depuis plus de dix ans une hypothèse prometteuse, qui fait intervenir une déficience en glutathion au niveau cérébral. Le glutathion est un des principaux antioxydants du métabolisme humain, et il joue un rôle à divers niveaux dans la transmission synaptique des influx nerveux dans le cerveau (voir article des Drs Do et Cuénod). Cette équipe a mis en évidence, pour une proportion importante de patients schizophrènes, des particularités génétiques qui réduisent la capacité du cerveau à synthétiser le glutathion.

### Traitements

La prise en charge des patients schizophrènes doit intégrer plusieurs niveaux:

- biologique, avec des médicaments;
- psychologique, avec des interventions psychothérapeutiques, des mesures d'éducation, des techniques d'entraînement de compétences;
- social, par des mesures de protection (foyers ou appartements protégés, tutelle, etc.), ainsi que par des mesures favorisant la réinsertion.

Les principaux médicaments sont les antipsychotiques; ils agissent sur les symptômes positifs, mais ne traitent pas la cause de la maladie, ni les symptômes négatifs, ni les troubles des fonctions cognitives. Les premiers antipsychotiques ont été découverts au début des années 1950; c'est leur capacité à bloquer l'action d'un neurotransmetteur, la dopamine, dans certaines connexions synaptiques qui confère à ces médicaments leur efficacité thérapeutique. Les antipsychotiques de première géné-

ration (neuroleptiques) ont, en raison de leur façon de bloquer la dopamine, des effets secondaires se traduisant surtout au niveau neurologique (symptômes analogues à la maladie de Parkinson, notamment). Depuis une bonne vingtaine d'années, on dispose d'antipsychotiques dits «atypiques», qui agissent également sur d'autres neuromédiateurs et bloquent de façon moins complète l'activité de la dopamine; ils provoquent moins d'effets indésirables neurologiques, mais favorisent l'émergence du «syndrome métabolique» (prise de poids; hyperglycémie; hyperlipidémie; hypertension artérielle) qui peut être une complication redoutable: il est donc impératif de contrôler ces paramètres lors d'un traitement par les antipsychotiques atypiques.

Plus récemment on a cherché à remédier aux troubles des fonctions cognitives par des techniques d'entraînement spécifiques. Des programmes sont développés, notamment à Lausanne, qui tiennent compte des particularités de chaque patient et permettent aux sujets qui les ont suivis d'améliorer notablement leur qualité de vie.

· Prof. Pierre Bovet  
Département de psychiatrie - CHUV / Lausanne

## Adresses utiles

Association vaudoise des proches de personnes souffrant de schizophrénie  
[www.lilolot.ch](http://www.lilolot.ch)

Association des journées de la Schizophrénie  
[www.info-schizophrenie.ch](http://www.info-schizophrenie.ch)

Le Relais  
[www.lerelais.ch](http://www.lerelais.ch)

Fondation pour le financement de la recherche neurobiologique sur la schizophrénie  
[www.alamaya.net](http://www.alamaya.net)

ReCoS: Programme de Remédiation Cognitive pour patients présentant une Schizophrénie ou un trouble associé  
[www.programme-recos.ch](http://www.programme-recos.ch)

Equipes de psychiatrie mobiles et d'intervention précoce  
[www.info-schizophrenie.ch](http://www.info-schizophrenie.ch)

## La recherche biomédicale sur la schizophrénie

Dans un excellent article paru en 2009, le directeur de l'Institut national de la santé mentale des Etats-Unis d'Amérique (NIMH), Thomas Insel, définit les grandes orientations dans lesquelles la recherche biologique en psychiatrie devrait s'engager. Il relève tout d'abord le retard de cette recherche en comparaison d'autres domaines de la médecine comme les affections cardio-vasculaires ou le cancer: les progrès thérapeutiques au cours des cinquante dernières années y ont été beaucoup moins spectaculaires, bien que ces maladies entraînent une dégradation majeure de la qualité de vie des personnes qui en sont victimes. Les traitements actuels de la schizophrénie (voir article du Prof. Bovet), qui améliorent certains symptômes psychotiques, sont essentiels mais pas suffisants, puisqu'ils n'ont que peu d'effets sur les troubles affectifs et cognitifs (mémoire de travail, attention, fonctions exécutives). Or ce sont ces derniers qui invalident le plus les patients dans la durée, ne leur permettant souvent pas d'exercer une activité professionnelle.

Convaincu que les troubles mentaux ont une dimension biologique, c'est-à-dire affectent des circuits neuronaux spécifiques du cerveau, Insel recommande d'engager la recherche vers une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques responsables des difficultés des patients. En particulier, l'étude des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux au cours du développement du cerveau devrait apporter une contribution importante et permettre de développer des médicaments ciblés. Or, depuis plus d'une dizaine d'années, quelques groupes de recherche, dont celui du Centre de neurosciences psychiatriques du Département de psychiatrie du CHUV à Lausanne, se sont attaqués à cette tâche et ont obtenu des résultats encourageants. Les données actuelles convergent pour mettre en cause a) une anomalie du cortex cérébral et b) un défaut de myélinisation.

a) Les fonctions cognitives dépendent de nombreuses activités corticales coordonnées entre elles grâce à la synchronisation d'oscillations dites «gamma» (fig.1). Pour se produire, ces oscillations requièrent un neurone inhibiteur qui contient une protéine particulière, la parvalbumine (PV). Ces neurones PV sont activés par un signal excitateur (NMDA: N-méthyl-D-aspartate), qui joue un

rôle critique dans les mécanismes d'apprentissage et de mémoire. Or, chez les patients souffrant de schizophrénie, il a été démontré que ce récepteur fonctionne mal, entraînant une déficience des neurones PV et des oscillations gamma, ce qui pourrait expliquer certains déficits cognitifs. Ces troubles concernent particulièrement les régions préfrontales et temporales du cortex, comme le révèle l'imagerie cérébrale, régions précisément impliquées dans les fonctions cognitives.

b) De plus, la formation de la myéline, cette gaine qui entoure les fibres nerveuses et assure une conduction normale des influx nerveux, est insuffisante. Cela entraîne probablement des décalages dans la synchronisation de différentes régions du cortex et perturbe ainsi les associations indispensables aux performances cognitives.

### Interactions génétiques et environnementales au cours du développement du cerveau

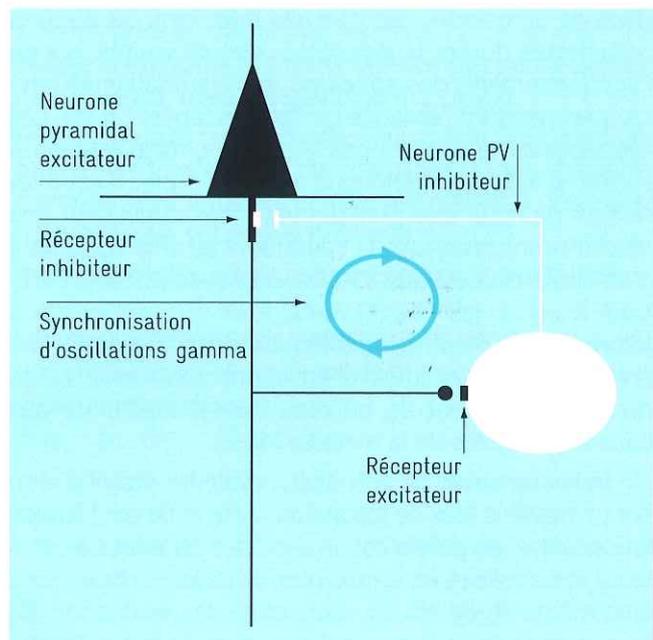


fig. 1

Quelles sont les causes connues de ces insuffisances des neurones du cortex et de la myéline? Elles sont multiples et requièrent la convergence de facteurs génétiques et environnementaux. De nombreux gènes ont été mis en évidence, dont les variances sont associées à la maladie et qui influencent le développement du système nerveux central et le fonctionnement du récepteur excitateur (au NMDA). L'équipe de Lausanne a observé chez les patients un déficit du glutathion cérébral, une molécule indispensable au maintien de l'équilibre fragile des réductions et des oxydations («redox») et dont le défaut va entraîner des lésions cellulaires. Elle a identifié, chez environ un tiers des patients, une anomalie dans le gène de l'enzyme de synthèse du glutathion, ce qui explique son manque. Notre groupe a également montré dans des modèles animaux qu'une dérégulation de la balance «redox» a pour conséquences une baisse de l'activité du récepteur excitateur (au NMDA), une diminution des neurones PV dans le cortex préfrontal et l'hippocampe, une forte réduction des oscillations gamma et des déficits cognitifs. La myéline est également en quantité insuffisante. Il apparaît donc qu'une dérégulation redox est un facteur de risque, parmi d'autres, pour la schizophrénie.

En effet, la génétique n'explique pas tout. Comme le décrit le Prof. Bovet dans le dossier connexe, de nombreux impacts environnementaux peuvent contribuer à l'apparition de la maladie, tels que des infections ou d'autres pathologies durant la grossesse, des difficultés lors de l'accouchement, des stress ou des traumatismes psychiques pendant l'enfance ou l'adolescence. En soi, ces événements ne causent pas la maladie, mais vont la favoriser si le terrain génétique est vulnérable. Il est intéressant de noter que pratiquement tous impliquent une réaction immunologique et conduisent au développement d'un stress oxydatif qui, s'il converge avec un déficit «redox» d'origine génétique, va aggraver les perturbations décrites plus haut et spécifiques de la maladie. Ces convergences génétiques et environnementales au cours du développement du cerveau constituent donc des causes probables de la maladie (fig.2).

Un traitement avec de la N-acétyl-cystéine, visant à rétablir un meilleur taux de glutathion, a été initié par l'équipe lausannoise, en collaboration avec des collègues australiens, et a amélioré les symptômes de patients chroniques. Une même étude est en cours chez des jeunes lors de leur premier épisode psychotique, dans le cadre du programme TIPP (Traitement et intervention précoces dans les troubles psychotiques) dirigé par le Dr Philippe Conus à Lausanne. D'autres essais thérapeutiques sont entrepris actuellement aux Etats-Unis, visant à améliorer la

fonction du récepteur excitateur au NMDA ou à renforcer l'inhibition induite par les neurones PV avec des stimulants du récepteur inhibiteur.

En conclusion, les progrès sont encourageants, on comprend mieux les causes et les mécanismes de la schizophrénie, ce qui conduira à de nouveaux traitements que l'on espère efficaces sur les symptômes cognitifs et dépourvus d'effets secondaires désagréables. Avec la découverte probable de «marqueurs biologiques» permettant un diagnostic de risque précoce, on peut imaginer le développement de mesures préventives dans la population vulnérable. Le travail de recherche est encore long, mais une chose est certaine: la schizophrénie est une maladie comme les autres dont il n'y a pas plus de raisons d'avoir honte que d'un diabète, d'une affection cardiaque ou d'un cancer. Pour plus d'informations, voir le site [www.alamaya.net](http://www.alamaya.net)

· Drs Kim Do et Michel Cuénod,  
Unité de recherche sur la schizophrénie  
Centre de neurosciences psychiatriques  
Département de psychiatrie - CHUV / Lausanne

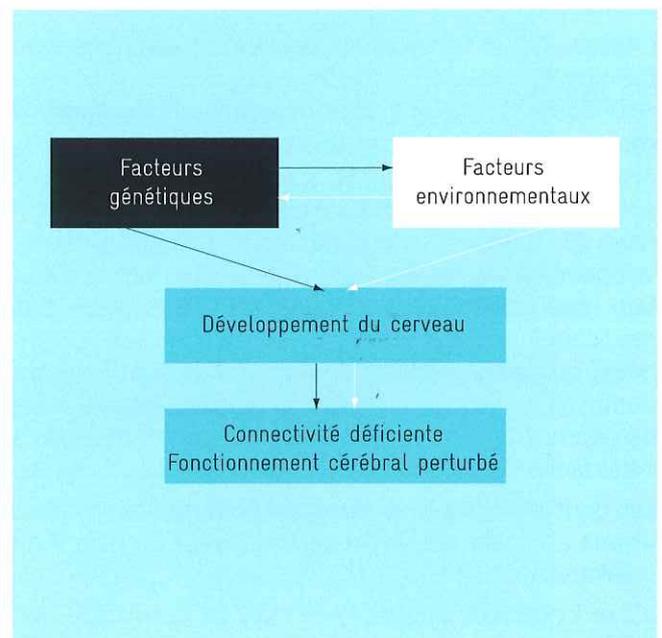


fig. 2

## Premier épisode de schizophrénie

*Une étude portant sur 50'000 conscrits suédois a montré dès 1989 le lien entre la consommation de cannabis à l'adolescence et un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer une schizophrénie à l'âge adulte (cf. Dr Charles Bonsack, «Cannabis et psychisme», in Le Fait Médical n° 63, décembre 2006). Bien que le lien de causalité soit difficile à prouver – la consommation de cannabis contribue-t-elle au déclenchement de la schizophrénie ou témoigne-t-elle, à l'inverse, d'une tentative d'atténuer les premiers symptômes psychotiques? – l'augmentation de la concentration des produits, de la fréquence et de l'abaissement de l'âge de la consommation de cannabis rendent cette problématique toujours plus actuelle.*

*L'histoire personnelle ci-contre illustre ainsi l'une des modalités possibles d'apparition de symptômes de schizophrénie.*

Né en 1971, j'ai décidé de reprendre des études d'architecte l'automne dernier. Cependant, mes relations avec mes proches commençaient à battre de l'aile, car mes parents n'approuvaient pas une relation que j'entretenais avec une femme dont je m'étais rapproché affectivement depuis quelques mois. Il est vrai que ce rapprochement coïncidait avec une augmentation significative de ma consommation de cannabis, passant d'un joint par jour à sept ou huit...

Au début, on consommait pour se détendre, rechercher une sensation de bien-être ensemble mais, en forçant la dose, mon comportement a également changé envers mon amie. Je suis devenu agressif, voire menaçant, car moi-même je me sentais en danger. Comme je ne dormais plus, je consommais toujours davantage, pour essayer de m'apaiser, sans succès.

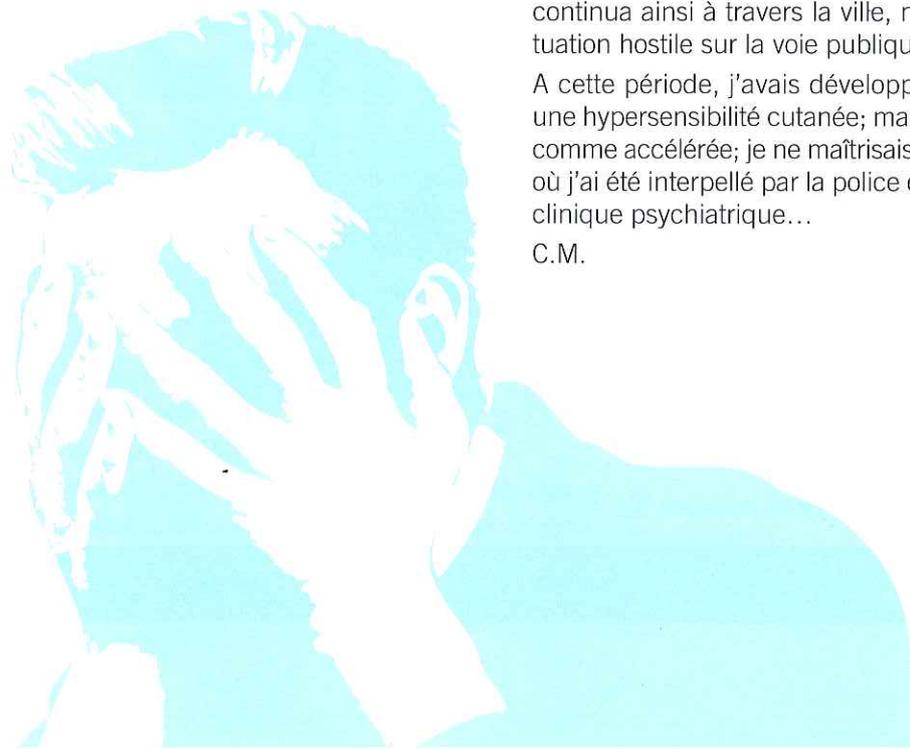
Finalement, la relation avec mon amie s'est rompue après quelques semaines d'enfer et j'ai commencé à dériver à travers la ville.

J'étais «guidé» par une voix inconnue, relayée de temps à autre par une musique. Cette voix me disait par où je devais passer, à qui je devais faire attention, me donnait des missions à accomplir, comme rentrer dans un bar et aller sauver quelqu'un qui était séquestré dans les toilettes, au point d'en venir à une bagarre avec un Sécuritas, tant j'étais convaincu que cette personne était bel et bien enfermée, torturée et maltraitée à cet endroit. J'ai essayé d'expliquer à ma manière ce qui s'était passé à mes proches, mais personne ne me croyait.

Puis, je me suis cru le Messie, l'envoyé de Dieu, avec une mission de faire le bien, de combattre le mal: ma dérive continua ainsi à travers la ville, me mêlant à chaque situation hostile sur la voie publique.

A cette période, j'avais développé une hyperacousie et une hypersensibilité cutanée; ma pensée était confuse et comme accélérée; je ne maîtrisais plus rien, jusqu'au jour où j'ai été interpellé par la police et qu'on m'a conduit en clinique psychiatrique...

C.M.



Visitez notre nouveau site!

[www.lefaitmedical.ch](http://www.lefaitmedical.ch)



22 ANS, 71 NUMÉROS

71	Août	2009	Schizophrénie
70	Avril	2009	Vaccinations
69	Décembre	2008	Médicaments génériques
68	Août	2008	Surdité
67	Avril	2008	Asthme et pollution atmosphérique: danger!
66	Décembre	2007	Cancer colorectal
65	Août	2007	Diabète de type 2
64	Avril	2007	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
63	Décembre	2006	Cannabis
62	Août	2006	Troubles du sommeil
61	Avril	2006	Thyroïde
60	Décembre	2005	Sel et hypertension artérielle
59	Août	2005	Leucémies
58	Avril	2005	Insuffisance cardiaque
57	Décembre	2004	Rhumatismes
56	Août	2004	Ménopause. Traitement hormonal de substitution. Risques et bénéfices
55	Avril	2004	Infection: le retour (suite)
54	Décembre	2003	Obésité
53	Août	2003	Anorexie/Boulimie
52	Avril	2003	«Aliments fonctionnels»

Pour les numéros antérieurs, voir notre site  
[www.lefaitmedical.ch](http://www.lefaitmedical.ch)



Le Fait Médical est publié en toute indépendance par l'association pour l'information médicale – APLIM  
p.a. Gisèle Maradan · Le Nozon · 1122 Romanel/Morges · Tél. 021 869 99 35 · fax 021 869 99 45  
Internet: [www.lefaitmedical.ch](http://www.lefaitmedical.ch) · e-mail: [gisele.maradan@bluewin.ch](mailto:gisele.maradan@bluewin.ch)

Parution: 3 fois l'an

Abonnement annuel = 3 numéros: 3 x 1 ex/an = 20.- · 3 x 5 ex/an = 50.- · Recommandes gratuites possibles

Éditeur responsable: Prof. Dr Bernard Rossier · Rédacteur: Guy Saudan

Le comité de lecture du Fait Médical est constitué des professeurs B. Rossier (président) et J. Diezi (vice-président), des docteurs J.-P. Berger, L. Junier, A. de Torrenté, de M<sup>me</sup> G. Maradan et de MM. A. Baran, A. Pichard et G. Saudan (rédacteur).