

Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie

F. THIBAUT ⁽¹⁾

De nombreuses théories, dont certaines exclusivement psychologiques puis sociologiques, se sont succédées au fil des années pour finalement revenir aux hypothèses formulées dès 1915, selon lesquelles la schizophrénie est une maladie qui affecte le cerveau humain au cours de son développement et de sa maturation. On peut distinguer une hypothèse neuro-développementale précoce, c'est-à-dire concernant les possibilités de perturbations du neuro-développement au cours de la vie intra-utérine, et une hypothèse portant sur des anomalies neuro-développementales plus tardives, pouvant survenir au moment de l'adolescence.

HYPOTHÈSE NEURO-DÉVELOPPEMENTALE PRÉCOCE : LA VIE INTRA-UTÉRINE

Des perturbations du développement cérébral interviendraient très précocement, au cours de la vie intra-utérine (pour la majorité des auteurs au cours du deuxième trimestre de la grossesse), ne se traduisant cliniquement qu'à la fin de l'adolescence après une période de latence ; elles auraient une origine génétique et/ou environnementale (infections virales *in utero*, complications obstétricales...), agissant soit séparément, soit de façon conjuguée, dans le cadre d'un modèle polygénique et multifactoriel à seuil.

Différents arguments cliniques et para-cliniques vont dans le sens de cette hypothèse neuro-développementale précoce.

Les signes cliniques

Parmi les signes cliniques, on retrouve une fréquence accrue de perturbations précoces motrices, cognitives et émotionnelles, les données étant souvent issues d'études

rétrospectives, à partir des informations fournies par les parents ou à partir des résultats scolaires (1, 2, 9, 13). On a ainsi décrit des troubles de la coordination motrice très précoces, un retard à la marche, un retard de langage et des troubles du langage, identifiables entre 2 et 15 ans, des tendances à l'isolement, aux jeux solitaires, une anxiété sociale et des difficultés relationnelles.

Ces perturbations diffèrent selon le sexe, avec des perturbations plus « caractérielles » chez les garçons, et un émoussement affectif ou un retrait émotionnel plus marqués chez les filles.

On a également décrit un déclin des fonctions intellectuelles de 4 à 7 ans puis une stabilité du déclin chez les futurs schizophrènes, comparés aux témoins (7). Une discussion importante a eu lieu quant à une éventuelle diminution du quotient intellectuel chez les patients souffrant de schizophrénie au cours de la maladie, ce que semblent démentir un certain nombre d'études récentes, sauf peut-être dans les formes les plus hébéphréniques, que Kraepelin qualifiait de démences précoces.

Les perturbations motrices et du langage sont plus importantes et plus fréquentes dans les formes de début très précoce de schizophrénies (COS, ou *Childhood Onset Schizophrenia*) : 15 % seulement de ces formes très précoces n'ont pas de perturbations dans ce domaine, contre 70 % dans les autres formes de schizophrénies.

On retrouve également une prévalence accrue d'anomalies physiques crânio-cérébrales mineures (au niveau des oreilles, de la voûte palatine, du périmètre crânien), des perturbations des dermatoglyphes ou encore des signes neurologiques subtils, qui peuvent traduire des perturbations neuro-développementales.

Les difficultés d'interprétations de ces diverses anomalies cliniques sont liées au fait qu'elles sont modestes et peu prédictives (seuls 15 % des enfants qui développeront plus tard une schizophrénie ont de telles anomalies). Elles

(1) CHU C. Nicolle, INSERM U 614, UFR de Médecine, Rouen, France.

sont également non spécifiques, puisqu'on les retrouve également chez des sujets qui présenteront ultérieurement des troubles bipolaires. Enfin, leur prévalence est faible : seuls un tiers des sujets souffrant de schizophrénie ont présenté de telles anomalies prémorbides durant l'enfance.

On retrouve également une fréquence accrue de troubles psychopathologiques non spécifiques avant le début de la schizophrénie ou du trouble schizophréniforme. Au cours d'une étude réalisée à partir de la cohorte néo-zélandaise de Dunedin (10), l'évaluation finale à un âge de 26 ans, a montré un taux de 53 % de patients qui présentaient déjà des troubles à 15 ans (troubles non spécifiques de type anxiété, dépression, trouble déficitaire de l'attention, troubles des conduites...), et un taux de 15 % de patients ayant déjà présenté des expériences délirantes ou hallucinatoires à l'âge de 11 ans ; enfin, plus la symptomatologie délirante précoce avait été importante et plus le risque d'évolution vers la schizophrénie ou le trouble schizophréniforme était élevé.

Modèles animaux

Différents modèles animaux plaident également en faveur d'une hypothèse neuro-développementale précoce dans la schizophrénie. L'étude des conséquences biochimiques ou comportementales, à l'âge adulte, de lésions néo-natales a été réalisée dans diverses espèces animales. Ainsi, Goldman, en 1974 (5), a étudié des lésions précoces du cortex préfrontal chez le singe : les performances cognitives des singes témoins sont normales, tandis que les performances cognitives à 15 mois sont diminuées chez le singe lésé. À 30 mois, les performances cognitives continuent à progresser chez le singe témoin alors qu'elles stagnent chez le singe lésé, ce qui peut être interprété comme une pseudo-aggravation. Plus la lésion est précoce, meilleur est le pronostic, suggérant ainsi l'existence de mécanismes de compensation possible.

Chez le rat, Lipska (11) a réalisé des lésions précoces de la partie ventrale de l'hippocampe : celles-ci entraînent une vulnérabilité accrue au stress et aux agents stimulant le système dopaminergique après la puberté ; cette vulnérabilité est sensible aux neuroleptiques, et est indépendante des hormones gonadiques.

D'autres modèles animaux ont utilisé des antagonistes N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en période néonatale (6), montrant l'apparition d'altérations locomotrices et d'altérations de l'inhibition de la réaction de sursaut (« Prepulse Inhibition ») à l'âge adulte. Des modèles utilisant des toxines provoquant une mort cellulaire, ont montré, à la suite d'injections au cours de la grossesse, une diminution ultérieure de la taille de l'hippocampe et du cortex entorhinal, accompagnée de déficits sociaux.

On observe donc une traduction biologique et comportementale retardée de lésions cérébrales précoces, avec des mécanismes de compensation. On constate également fréquemment un phénomène de pseudo-aggravation, par augmentation de la différence d'évolution entre

l'animal lésé, dont les performances restent fixées, et l'animal sain, dont les performances continuent à évoluer favorablement.

Anomalies paracliniques

Diverses anomalies paracliniques plaident également en faveur d'une origine neuro-développementale plutôt que neuro-dégénérative de la schizophrénie : on retrouve ainsi l'absence de gliose, l'existence d'anomalies cyto-architecturales (en particulier concernant l'organisation spatiale des cellules pyramidales de la région ventromédiane du lobe temporal), la dilatation ventriculaire (largement décrite mais non spécifique, puisque retrouvée également, par exemple, chez les sujets souffrant d'épilepsie), la réduction de taille des neurones dans l'hippocampe, le cortex cingulaire et le cortex préfrontal, et peut-être une diminution du nombre de neurones – mais cette dernière donnée reste controversée. Il faut noter qu'il n'existe pas de corrélation avec la durée d'évolution de la maladie.

Anomalies moléculaires

Diverses molécules impliquées dans le développement et la plasticité neuronale ont été étudiées, au travers de leur niveau d'expression (taux d'ARNm), comme la NCAM, la reeline, la Growth Associated Protein 43, la Microtubule Associated Protein (protéines impliquées dans l'adhésion, dans la migration cellulaire ou la croissance axonale) ou encore des neurotrophines comme le Brain Derived Neurotrophic Factor. Les résultats restent toutefois contradictoires, en particulier dans l'hippocampe et le cortex pré-frontal.

Des souris *knock out* hétérozygotes pour le gène de la reeline ont des anomalies cyto-architecturales cérébrales et un déficit dans l'inhibition de la réaction de sursaut. La reeline semble posséder un rôle particulièrement important, puisqu'elle contrôle la migration neuronale et le positionnement des neurones pendant la période embryonnaire, et joue un rôle dans la plasticité synaptique chez l'adulte, en particulier la plasticité des synapses glutamatergiques, impliquées dans les phénomènes de mémorisation, et surtout dans la régulation des récepteurs NMDA.

HYPOTHÈSE NEURO-DÉVELOPPEMENTALE TARDIVE : L'ADOLESCENCE

Au cours de la vie infantile, se développent en excès des connexions synaptiques, excès qui sera progressivement corrigé lors de la période de l'enfance ou de l'adolescence. Cette élimination progressive des connexions en excès débutant dès l'âge de 2 ans dans les régions sensorielles et plus tardivement dans les régions préfrontales et le cortex associatif : ce programme normal d'élimination des connexions synaptiques en excès est sous l'influence de facteurs environnementaux et biochimiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4182976>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4182976>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)