

Université de Montréal

**Effets secondaires métaboliques de l'olanzapine dans la schizophrénie :
variables cliniques, structurales et fonctionnelles**

par Geneviève LÉTOURNEAU

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

En vue de l'obtention d'une Maîtrise

En Sciences Biomédicales

Option Psychiatrie

Juillet 2011

© Geneviève Létourneau, 2011

Université de Montréal

Faculté : Médecine

Ce mémoire intitulé :

**Effets secondaires métaboliques de l'olanzapine dans la schizophrénie :
étude de variables cliniques, cérébrales structurales et fonctionnelles**

présenté par :

Geneviève Létourneau

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Laurent Mottron

président-rapporteur

Emmanuel Stip

directeur de recherche

Lahcen Ait Bentaleb

co-directeur de recherche

Stéphanie Fulton

membre du jury

Mots clés : schizophrénie, antipsychotiques, olanzapine, effets secondaires, appétit, neuroimagerie.

Résumé : Les antipsychotiques atypiques sont des options de traitement de première ligne pour la schizophrénie. Cependant, la prise d'antipsychotiques atypiques, comme l'olanzapine, est associée à des effets secondaires métaboliques : l'augmentation du poids, la dyslipidémie et l'intolérance au glucose. Les mécanismes en lien avec ces effets secondaires sont à ce jour peu connus. Ce mémoire étudie l'évolution de différents paramètres, tant au niveau biométrique (poids, IMC, circonférence abdominale), qu'au niveau sérique (bilan lipidique, glycémie à jeun, insuline, leptine, ghrelina) et clinique (mesures des symptômes positifs, négatifs et généraux de la schizophrénie, de même que des comportements alimentaires) chez des sujets schizophrènes, traités pendant 16 semaines avec l'olanzapine. Des examens de résonance magnétique, structurale et fonctionnelle, ont été effectués au début et à la fin du traitement d'olanzapine chez les sujets schizophrènes et chez un groupe de sujets contrôles afin d'identifier les régions cérébrales dont les volumes ou les activations pourraient être associés aux mécanismes d'effets secondaires métaboliques. Nos résultats confirment l'émergence de multiples effets secondaires métaboliques, associés à des modifications des comportements alimentaires, en lien avec la prise d'olanzapine auprès de notre échantillon. Des associations ont été retrouvées entre les changements métaboliques et les volumes de plusieurs régions cérébrales, notamment les hippocampes, les précuneus et le gyrus orbitofrontal droit. De plus, des différences en terme d'activations cérébrales entre les sujets contrôles et les patients schizophrènes, qui ont été accentuées par le traitement d'olanzapine, ont aussi été décrites notamment au niveau amygdalien, cérébelleux et des insulas, suggérant l'implication de mécanismes neuronaux dans l'apparition des troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, olanzapine, side effects, appetite, neuroimaging.

Summary: Atypical antipsychotics are first line treatment options for schizophrenia. Nevertheless atypical antipsychotics, such as olanzapine, are associated with metabolic adverse effects: weight gain, dyslipidemia and glucose intolerance. Mechanisms underlying these side effects are still poorly understood. This thesis represents a study of the evolution of biometric (body weight, BMI, abdominal circumference), biological (lipid profile, fasting glucose, insulin, leptin, ghrelin) and clinical parameters (positive, negative and general symptoms of schizophrenia as well as eating behavior measures) in schizophrenia patients treated with olanzapine during 16 weeks. Healthy subjects and schizophrenia patients passed structural and functional magnetic resonance examinations (one examination for healthy controls and two examinations for schizophrenia patients, one at the beginning and one after 16 weeks of olanzapine treatment) in order to identify cerebral regions where grey matter volumes or activations could be associated with metabolic side effects mechanisms. Our results confirm that various metabolic adverse effects emerged in our sample of patients during the 16 weeks olanzapine treatment. Eating behavior changes have also been associated with specific metabolic changes. Many associations have been found between cerebral volumes (e.g. bilateral hippocampi and précunei and right orbitofrontal cortex) and metabolic changes. Moreover, cerebral activations differences between healthy controls and schizophrenia patients, that were increased following olanzapine treatment, were also described in the amygdala, cerebellum and insulas, suggesting that neuronal mechanisms were involved in the development of metabolic disorders associated with atypical antipsychotics.

Table des matières.

1. Introduction.	p 1
1.1. La schizophrénie.	p 1
1.1.2. Théories de la schizophrénie.	p 2
1.1.3. Critères diagnostiques de la schizophrénie.	p 4
1.1.3.1. DSM-IV-TR.	p 4
1.1.3.2. CIM-10.	p 5
1.1.4. Épidémiologie.	p 6
1.1.5. Symptômes de la schizophrénie.	p 7
1.1.5.1. Symptômes positifs.	p 7
1.1.5.2. Symptômes négatifs.	p 8
1.1.5.3. Symptômes cognitifs.	p 9
1.1.5.4. Schizophrénie et suicide.	p 10
1.1.6. Échelles d'évaluation des symptômes de la schizophrénie.	p 10
1.1.6.1. PANSS.	p 11
1.1.6.2. CDSS.	p 11
1.1.7. Pathophysiologie de la schizophrénie.	p 12
1.1.7.1. Dysfonctions biochimiques.	p 12
1.1.7.1.1. Dopamine.	p 12
1.1.7.1.2. Glutamate.	p 15
1.1.7.1.3. Sérotonine.	p 15
1.1.7.1.4. Norépinéphrine et autres peptides.	p 16
1.1.7.2. Anomalies cérébrales.	p 16

1.1.8. Traitement de la schizophrénie.	p 41
1.1.8.1. Antipsychotiques.	p 42
1.1.8.1.1. Antipsychotiques typiques.	p 42
1.1.8.1.2. Antipsychotiques atypiques.	p 43
1.1.8.1.3. Antipsychotiques et neuroimagerie.	p 45
1.1.8.1.4. Impact des antipsychotiques.	p 46
1.1.8.1.5. Olanzapine.	p 47
1.2. Régulation de l'appétit et de la prise de poids.	p 48
1.2.1. Neurotransmetteurs en cause.	p 49
1.2.1.1. Dopamine.	p 49
1.2.1.2. Sérotonine.	p 50
1.2.1.3. Norépinéphrine.	p 51
1.2.1.4. Histamine	p 51
1.2.2. Hormones en cause.	p 52
1.2.2.1. Leptine.	p 52
1.2.2.1.1. Leptine et hypertension artérielle/diabète mellitus.	p 55
1.2.2.1.2. Leptine et troubles alimentaires.	p 55
1.2.2.1.3. Leptine et addictions.	p 56
1.2.2.1.4. Leptine et troubles de l'humeur	p 57
1.2.2.1.5. Leptine et antipsychotiques.	p 57
1.2.2.2. Ghreline.	p 58

1.2.2.2.1. Ghreline et hypertension artérielle/diabète mellitus.	p 59
1.2.2.2.2. Ghreline et troubles alimentaires.	p 59
1.2.2.2.3. Ghreline et troubles de l'humeur.	P 60
1.2.2.2.4. Ghreline et antipsychotiques.	p 60
1.2.2.3. Leptine, ghreline et neuroimagerie.	p 61
1.3. Antipsychotiques et effets secondaires métaboliques, dysrégulation de l'appétit et prise de poids.	p 62
1.3.1. Effets secondaires métaboliques et réponse clinique.	p 64
1.3.2. Impact du gain de poids chez les patients.	p 65
1.3.3. Olanzapine et effets secondaires métaboliques.	p 67
1.4. Imagerie par résonance magnétique.	p 68
1.4.1. Imagerie par résonance magnétique structurale.	p 68
1.4.2. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.	p 68
1.4.3. Analyses des images obtenues avec la résonance magnétique structurale et fonctionnelle.	p 69
2. Hypothèses.	p 69
3. Méthode.	p 72

3.1. Sujets.	p 72
3.1.1. Sujets contrôles.	p 73
3.2. Sujets schizophrènes et médication.	p 73
3.3. Durée du suivi.	p 74
3.4. Monitoring des variables biométriques, sériques et cliniques.	p 74
3.5. Examens d'imagerie cérébrale par résonance magnétique.	p 76
3.5.1. Devis expérimental.	p 76
3.5.2. Acquisition et analyses statistiques des images structurales.	p 78
3.5.3. Acquisition et analyses des images de résonance magnétique fonctionnelle.	p 80
3.6. Analyses statistiques des autres données.	p 82
4. Résultats.	p 82
4.1. Descriptions des sujets.	p 82
4.2. Évolution des paramètres biométriques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.	p 84
4.3. Évolution des paramètres sériques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.	p 86
4.4. Évolution des comportements alimentaires des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.	p 87
4.5. Corrélations entre différentes variables.	p 88
4.6. Comparaisons entre les structures cérébrales des patients schizophrènes et les structures cérébrales des contrôles sains.	p 89

- 4.7. Évolution des structures cérébrales au cours un traitement d’olanzapine de 16 semaines chez les patients schizophrènes. p 90**
- 4.8. Relations entre les structures cérébrales et les changements métaboliques chez les patients schizophrènes au cours d’un traitement d’olanzapine de 16 semaines. p 91**
- 4.9. Relations entre les structures cérébrales et les changements au score total de PANSS chez les patients schizophrènes au cours d’un traitement d’olanzapine de 16 semaines. p 109**
- 4.10. Activations cérébrales liées aux stimuli appétissants chez les sujets schizophrènes comparativement aux contrôles sains. p 111**
- 4.11. Modifications des activations cérébrales en lien avec les troubles de l’appétit chez les patients schizophrènes au cours d’un traitement avec l’olanzapine. p 134**
- 5. Discussion. p 156**
- 5.1. Évolution des paramètres biométriques des patients schizophrènes au cours d’un traitement de 16 semaines avec l’olanzapine. p 157**
- 5.2. Évolution des paramètres sériques des patients schizophrènes au cours d’un traitement de 16 semaines avec l’olanzapine. p 159**
- 5.3. Comparaisons entre les structures cérébrales des patients schizophrènes et les structures cérébrales des contrôles sains. p 161**
- 5.4. Évolution des comportements alimentaires chez les patients schizophrènes au cours des 16 semaines de traitement d’olanzapine. p 162**

5.5. Comparaison entre des structures cérébrales avant et après un traitement d'olanzapine de 16 semaines.	p 163
5.6. Relations entre les structures cérébrales et les changements métaboliques chez les patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.	p 165
5.7. Associations entre les changements au score total de PANSS et les structures cérébrales chez des patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.	p 166
5.8. Activations cérébrales liées aux stimuli appétissants chez les sujets schizophrènes comparativement aux contrôles sains.	p 167
5.9. Modifications des activations cérébrales en lien avec les troubles de l'appétit chez les patients schizophrènes au cours un traitement avec l'olanzapine.	p 168
6. Limitations.	p 168
7. Conclusion.	p 169
8. Sources documentaires.	p 171

Listes des tableaux.**Texte excluant les articles.**

Tableau I- Antipsychotiques atypiques et risque de gain de poids et de dyslipidémie/diabète

Tableau II- Affinités/effets relatifs des antipsychotiques sur différents récepteurs/neurotransmetteurs

Tableau III- Variations des données biométriques chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Tableau IV- Variations de valeurs métaboliques sériques chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Tableau V- Variations des scores au TFEQ chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

Tableau VI- Corrélations entre les variations de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients schizophrènes entre le début et la fin de l'étude et les variations de plusieurs variables biométriques, sériques, cliniques ainsi que les scores au TFEQ (Three Factors Eating Questionnaire) et les doses finales d'olanzapine ; test de Spearman.

Tableau VII- Différences entre les volumes de matière grise chez les patients schizophrènes avant le traitement d'olanzapine et les sujets sains.

Tableau VIII- Différences de volumes de matière grise chez les patients schizophrènes entre le début et la fin de l'étude.

Tableau IX- Variations de données cliniques de l'échelle PANSS chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Tableau X- Corrélations entre les volumes de matière grise et les variations de scores globaux au PANSS chez les patients schizophrènes traités pendant 16 semaines avec l'olanzapine.

Article 1.

Tableau 1- Études s'intéressant aux liens entre l'anatomie cérébrale et la prise d'antipsychotiques chez les patients schizophrènes.

Article 2.

Tableau 1- Biometrical, metabolic and clinical variations between the beginning and the end of the study.

Tableau 2- Correlations between grey matter volumes after olanzapine treatment and body weight changes observed in schizophrenia patients.

Tableau 3- Correlations between grey matter volumes and fasting ghrelin levels changes observed in schizophrenia patients after olanzapine treatment.

Tableau 4- Correlations between grey matter volumes and fasting leptin levels changes observed in schizophrenia patients after olanzapine treatment.

Article 3.

Tableau 1- Demographic characteristics of the participants.

Article 4.

Tableau 1- Demographic characteristics of the patients before and after the treatment.

Tableau 2- Brain regions in which the difference in BOLD signal between appetitive and neutral condition increased significantly among patients as a result of olanzapine treatment.

Liste des figures.**Texte excluant les articles**

Figure 1 – Image appétissante

Figure 2 – Image neutre

Article 2

Figure 1 – The experimental block design and Venn diagram indicating the cerebral regions sought to be identified in the study.

Figure 2 – Brain regions more sensitive to appetitive than neutral condition in both groups.

Figure 3 – Brains areas in which there was a significant interaction effect (Group x Condition).

Figure 4 – BOLD signal changes in the left parahippocampal gyrus over time during appetitive and neutral blocks for patients and control groups.

Article 3

Figure 1 – The experimental setup and conditions.

Figure 2 – Brain regions in which the difference in BOLD signal between appetitive and neutral condition increased significantly among patients as a result of olanzapine treatment.

Figure 3 – Changes in BOLD signal for appetitive and neutral condition in each group (patients pre-, patients post-treatment, healthy controls) in each region of interest (ROI).

Liste des sigles et des abréviations

APT/A: Antipsychotiques Typiques/Atypiques

BOLD : Blood Oxygenation Level Dependant

CAP : Cortex Auditif Primaire

CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

CIM : Classification Internationale des Maladies

CPFDL : Cortex Préfrontal Dorsolatéral

D: Droit(e)

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ET : Ecart-type

FA = Angle de bascule

FoV = Champ de vision

G: Gauche

GTM : Gyrus Temporal Médial

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie de Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie de Résonance Magnétique fonctionnelle

IRMs : Imagerie de Résonance Magnétique structurale

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

MG: Matière Grise

MB: Matière Blanche

NGC: Noyaux Gris Centraux

NN : Naif pour les Neuroleptiques.

PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale

PET : Tomographie par Émission de Positron

RESB: Rating Scale for Emotionnal Blunting

SANS: Scale for Assesment of Negative Symptoms

SPECT : Tomographie d'Émission Monophotonique

SPM : Statistical Parametric Mapping

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TE = Temps d'écho

TFEQ : Three Factors Eating Questionnaire

VBM : Voxel-Based Morphometry

1. Introduction.

Afin de présenter les informations permettant par la suite d'élaborer des hypothèses et un protocole de recherche, nous avons divisé l'introduction en quatre parties différentes.

Dans la première partie, nous discuterons de la schizophrénie, de ses symptômes, de certains éléments de physiopathologie, de même que de quelques principes de traitement, en abordant la question des antipsychotiques et leurs effets secondaires.

Par après, nous discuterons des mécanismes de base de la régulation de l'appétit et la prise de poids, en nous intéressant spécifiquement à plusieurs neurotransmetteurs et à deux hormones, la ghreline et la leptine, dont les rôles dans ces mécanismes sont de plus en plus documentés.

Nous ferons ensuite un survol des effets secondaires d'ordre métabolique associés aux antipsychotiques atypiques et plus spécifiquement à l'olanzapine, de même que de leurs impacts auprès des patients.

Nous terminerons la section d'introduction en présentant quelques principes de base associés à l'utilisation de la résonance magnétique, la technique d'imagerie cérébrale qui nous permettra d'investiguer les liens entre les effets secondaires métaboliques et l'anatomie et le fonctionnement du cerveau.

1.1. La schizophrénie.

La schizophrénie est une maladie complexe et son traitement l'est tout autant. Dans cette partie, nous considérons d'abord certains aspects historiques concernant la schizophrénie, qui mèneront à la description clinique et épidémiologique de la

maladie. Par la suite, nous nous intéresserons à la pathophysiologie de la maladie, aux différentes hypothèses actuellement évoquées pour expliquer l'apparition et l'évolution de la schizophrénie. Nous terminerons ce tour d'horizon en nous intéressant aux antipsychotiques, la classe de médicaments qui constituent le coeur du traitement de la schizophrénie.

1.1.2. Théories de la schizophrénie.

De nombreuses théories ont été proposées à travers l'histoire afin d'expliquer le phénomène de la psychose et la schizophrénie, théories qui ont été teintées par le contexte social des époques où elles ont été élaborées. Ainsi, au Moyen-Âge, les gens souffrant de cette maladie ont été considérés « possédés », hérétiques et souvent condamnés à des supplices qui paraissent difficiles à comprendre selon notre compréhension actuelle de la maladie. Cette vision a heureusement évolué : le siècle des Lumières a été le moment d'une réflexion qui s'est suivie d'une mise en place progressive de traitements plus humains pour les individus souffrant de maladie psychiatrique. Il n'en reste pas moins qu'il a fallu attendre au 19^{ème} siècle pour que des efforts de classification des symptômes psychiatriques apparaissent et que l'on commence à relier plus clairement la maladie mentale à des problématiques médicales plus classiques.

Quant à la schizophrénie plus précisément, c'est en 1856 que Benedict Augustin Morel, observant des troubles mentaux chez un adolescent, posa le diagnostic de « démence précoce ». En 1896, Emil Kraepelin distingua la psychose maniaco-

dépressive de la schizophrénie pour poursuivre la description de cette « démence précoce » que l'on comprenait alors comme une problématique neurodégénérative.

En 1911, Eugen Bleuler remplace le terme « démence précoce » par celui de « schizophrénie », qui signifie littéralement « esprit divisé », alors qu'il observe chez ces patients une « perte de l'unité et de la cohérence dans l'activité mentale ». C'est Bleuler qui décrit les symptômes primaires de la schizophrénie soit l'affect plat, l'association d'idées incohérentes, l'ambivalence et l'autisme – un repli sur soi associé à une compréhension idiosyncrasique du monde. Bleuler pensait que la schizophrénie était issue d'une lésion biologique dans le cerveau, et allait ouvrir la voie à la compréhension neurodéveloppementale de la schizophrénie.

À partir des années 1940, le psychiatre américain Adolf Meyer établit le diagnostic de la schizophrénie comme une réaction inadaptée à des situations de vie traumatisantes, ce qui allait placer les fondements de la première définition de la schizophrénie dans le DSM-1.

En 1950 que Kurt Schneider, un psychiatre allemand, énonce une série de symptômes qui seraient pathognomoniques de la schizophrénie, soit les délires, troubles de la pensée, les hallucinations et les perturbations des sentiments et des volontés aboutissant à des actes impulsifs et bizarres.

En 1972, John Feighner présente 3 groupes de symptômes diagnostiques de la schizophrénie. Le premier critère correspondait au fait d'avoir une maladie qui évoluait depuis plus de 6 mois et qui n'était pas de nature affective (dépression ou

manie). Le second critère exigeait soit la présence d'hallucinations/de délires, soit une désorganisation du discours/un affect inapproprié. Le troisième critère demandait que le patient ait au moins 3 des caractéristiques suivantes : célibataire, histoire familiale positive, pauvre fonctionnement prémorbide, âge inférieur à 40 ans au début de la maladie et absence d'abus de substances dans l'année précédant le diagnostic. Ces critères élaborés par Feighner ont été ajustés avec les années mais ils ont servi de référence à l'élaboration de critères amenant un renouvellement de la définition de la schizophrénie dans le DSM-III, en 1980, pour ensuite aboutir au DSM-IV en 1994.

1.1.3. Critères diagnostiques de la schizophrénie.

1.1.3.1. DSM-IV-TR.

Les critères diagnostiques de la schizophrénie qui ont été établis par le DSM-IV (1994) sont ceux qui sont utilisés actuellement en clinique et en recherche [1].

Dans le critère A, sont exposés les symptômes caractéristiques que l'on retrouve pour arriver au diagnostic de schizophrénie. Ainsi, le clinicien doit d'abord rechercher la présence de 2 ou plus des symptômes suivants, qui doivent avoir été présents pour plus d'un mois (ou moins si traités avec succès) : des délires, des hallucinations, un discours désorganisé, un comportement désorganisé ou des symptômes négatifs (affect émoussé, avolition, alogie). Mentionnons qu'un seul symptôme du critère A est nécessaire si les délires retrouvés sont bizarres ou si les

hallucinations consistent en une seule voix qui commente les pensées ou comportements du patient ou en plusieurs voix qui conversent entre elles.

Le critère B demande que l'on puisse retrouver une dysfonction dans une des sphères de fonctionnement (travail, relations interpersonnelles, soins personnels) depuis la survenue de la perturbation.

Le critère C requière que des signes continus de dysfonctionnement soient retrouvés au cours des 6 mois précédant le diagnostic et que, au cours de ce temps, le critère A, ait été rempli pendant une période d'au moins 1 mois.

Les critères D, E et F de la schizophrénie selon le DSM-IV-TR réfèrent au fait que les difficultés du patient ne doivent pas s'inscrire respectivement dans un autre trouble psychiatrique comme le trouble schizo-affectif, dans un contexte d'abus de substances, ou en lien avec un trouble envahissant du développement.

1.1.3.2. Classification Internationale des Maladies (CIM)-10.

L'organisation mondiale de la santé a énoncé les critères définissant différentes pathologies à travers une classification des maladies, la CIM [2].

La dixième et dernière édition de cette classification définit la schizophrénie comme la présence d'un symptôme du groupe 1 ou la présence de plus de 2 symptômes du groupe 2 pendant au moins 1 mois.

Le groupe 1, dans lequel la présence d'un seul symptôme est nécessaire pour poser un diagnostic regroupe a) de l'écho, divulgation, vol ou imposition de la pensée, b) des idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité se rapportant à des mouvements du corps, à des pensées ou des perceptions délirantes, c) des hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent du corps du patient et commentent ses actions ou, d) des idées délirantes persistantes et culturellement inadéquates.

Le groupe 2, dans lequel la présence de deux symptômes ou plus est nécessaire pour poser un diagnostic, regroupe a) des hallucinations persistantes de tout type accompagnées d'idées délirantes ou surinvesties, b) de blocages ou d'altérations du cours de la pensée, c) de comportement catatonique ou, d) de symptômes négatifs, non liés à la dépression ni secondaires à la prise de neuroleptiques.

Les symptômes décrits dans les groupes 1 et 2 doivent être responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales, ainsi que d'une modification globale et significative de certains aspects du comportement.

1.1.4. Épidémiologie.

Plusieurs études confirment que la schizophrénie touche environ 1% de la population mondiale [3]¹. Cette répartition est assez uniforme dans le monde, ce qui suggère qu'il s'agisse d'une maladie très ancienne et que les facteurs sociaux ou culturels n'influencent que peu l'apparition de la schizophrénie. Les hommes sont en général touchés plus jeunes par la schizophrénie que les femmes. Ainsi, chez les hommes, la

schizophrénie débute entre 18 et 25 ans alors que chez les femmes, la maladie apparaîtrait davantage entre 25 et 35 ans. C'est ainsi qu'on décrit un pronostic de manière générale plus favorable chez les femmes atteintes de la maladie alors que le délai plus grand avant l'apparition de la maladie permet l'acquisition de compétences professionnelles et sociales qui augmentent significativement les possibilités de réinsertion sociale après un premier épisode.

1.1.5. Symptômes de la schizophrénie.

1.1.5.1. Symptômes positifs.

Les symptômes positifs de la schizophrénie réfèrent aux idées délirantes et phénomènes perceptuels pathologiques – hallucinations - associés à la maladie.

Les idées délirantes sont des convictions inébranlables par la logique, correspondant à des interprétations erronées de la réalité, qui ne sont pas attendus dans une population aux caractéristiques culturelles données. Les idées délirantes peuvent s'élaborer sur diverses thématiques, notamment persécutoires (associées à une crainte d'être victime de complot ou de la malveillance d'autrui), grandioses (associées à des convictions de toute puissance, de capacités extraordinaires), mystiques (en lien avec la religion) ou somatiques (associées avec des préoccupations en lien avec des maladies ou anomalies physiques, dans le corps du patient). Les idées délirantes se construisent souvent en lien avec des phénomènes hallucinatoires chez les patients schizophrènes.

Une hallucination correspond à la présence d'une perception sensorielle en l'absence de stimuli. Les hallucinations auditives sont les plus fréquentes chez les patients souffrant de schizophrénie, mais elles peuvent aussi être visuelles, coenesthésiques, gustatives ou olfactives.

Il a été suggéré que les symptômes positifs de la schizophrénie seraient secondaires à un hyperfonctionnement dopaminergique au niveau de la voie méso-limbique. Cette hyperactivité dopaminergique serait associée à une salience globale augmentée, si bien que les symptômes positifs de la schizophrénie pourraient être en lien avec une attribution erronée de sens et d'importance à des événements et stimuli banals, qui passeraient inaperçus pour un autre individu non schizophrène [4]². Les théories pathophysiologiques de la schizophrénie sont discutées en davantage de détail plus bas.

1.1.5.2. Symptômes négatifs.

Les symptômes négatifs de la schizophrénie correspondent à une série de symptômes qui correspondent à une absence de comportement normal, d'où leur qualification de « négatifs ».

Les symptômes négatifs les plus typiques sont l'émoussement affectif, l'alogie, l'avolition, l'anhédonie et le retrait social. La présence de symptômes négatifs explique une grande partie des difficultés de fonctionnement des patients schizophrènes, et explique, du moins en partie, la difficulté de la réadaptation malgré une prise en charge efficace des symptômes positifs.

L'émoussement affectif correspond à une diminution de la capacité du patient à ressentir et manifester un vaste éventail d'émotions. Effectivement, les patients schizophrènes ont souvent des visages peu expressifs et peu réactifs et présentent un regard souvent indifférent, terne. L'alogie correspond à la diminution du flot spontané de pensées, se traduisant par un discours pauvre, peu élaboré. L'avolition fait référence à une baisse de motivation et d'énergie pour accomplir diverses tâches ou effectuer des projets ; elle se traduit par une inactivité souvent importante des patients, qui vont parfois jusqu'à négliger des tâches de base, notamment entourant l'hygiène personnelle. L'anhédonie correspond à la difficulté retrouvée chez plusieurs patients à éprouver du plaisir ou de l'intérêt dans les activités notamment sociales. Finalement, le retrait social, en lien avec l'anhédonie et la restriction affective, fait référence à l'isolement progressif (de tous, incluant les membres de sa famille et amis) dans lequel s'enlise le patient schizophrène. Cet isolement peut aussi être associé avec la présence d'idées délirantes de persécution.

On explique les symptômes négatifs par un hypofonctionnement dopaminergique au niveau de la voie méso-corticale, notamment au niveau frontal. Cette explication est aussi retenue pour tenter d'expliquer la présence de symptômes cognitifs en lien avec la schizophrénie.

1.1.5.3. Symptômes cognitifs.

Les symptômes cognitifs présentent une importance clinique certaine malgré qu'ils ne soient pas mentionnés spécifiquement dans les catégories de symptômes pour le

diagnostic de schizophrénie selon les classifications principales, mentionnées plus haut.

Cela dit, il apparaît que ces déficits cognitifs apparaissent souvent avant même l'émergence des symptômes positifs de la psychose, et qu'ils persistent tout le long de la vie des patients. Il a aussi été étudié que leur intensité était corrélée avec les difficultés de fonctionnement des patients [5]³, alors que les symptômes cognitifs entravent les projets scolaires ou professionnels.

Les déficits cognitifs des patients souffrant de schizophrénie s'étendent dans de nombreuses sphères [6]⁴. Spécifiquement, des déficits ont été décrits quant à la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives.

Cela dit, les déficits cognitifs demeurent très hétérogènes parmi des populations de patients schizophrènes et il a été évalué que 15 à 30% des patients auraient des profils neuropsychologiques se situant à l'intérieur des normales [7]⁵.

1.1.5.4. Schizophrénie et suicide.

La schizophrénie est une maladie grave qui limite le fonctionnement des patients atteints dans toutes ses sphères, autant professionnelle que conjugale et sociale. Cette maladie augmente de manière significative le risque de suicide. En effet, 40% des schizophrènes feront une tentative de suicide et 10% d'entre eux en mourront.

1.1.6. Échelles d'évaluation des symptômes de schizophrénie.

Plusieurs échelles ont été élaborées, permettant de mesurer objectivement différents aspects du tableau clinique des patients schizophrènes et ainsi pouvoir effectuer de manière plus stricte un suivi par exemple des symptômes que l'on tente de contrôler dans le contexte d'un traitement spécifique. Nous présentons ici deux échelles d'évaluation de symptômes de schizophrénie ayant été utilisées dans le cours de la présente étude.

1.1.6.1. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

L'échelle de PANSS est formée d'une trentaine d'items et divisée en trois sections [8]⁶. Chacune des sections s'intéresse à un sous-groupe différent de symptômes, dont l'examineur devra coter l'intensité chez le patient avec un chiffre entre 1 et 7, au terme d'une entrevue semi-structurée d'une soixantaine de minutes. La première section s'intéresse aux symptômes positifs (7 items), la deuxième aux symptômes négatifs (7 items) et la troisième aux symptômes généraux (16 items) de la schizophrénie. Cette échelle représente un outil important pour évaluer de manière globale l'ensemble des symptômes pouvant être associés à la schizophrénie et permettre un suivi objectif dans le contexte notamment d'une prise en charge thérapeutique ou l'introduction d'un nouveau traitement.

1.1.6.2. Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS).

Cette échelle est formée de neuf critères et permet à un évaluateur de coter, avec un chiffre entre 0 et 3, la présence de différents symptômes associés à la dépression chez

des patients schizophrènes, au terme d'une entrevue semi-structurée [9]⁷. Les neuf critères quantifient la sensation subjective de dépression, le désespoir, la culpabilité pathologique, la présence d'idées de référence culpabilisantes, l'auto-dévalorisation, les idées suicidaires, la dépression matinale, l'éveil précoce et l'observation objective par l'évaluateur de symptômes dépressifs. Cette échelle permet de différencier les symptômes négatifs de la schizophrénie, ou les symptômes extra-pyramidaux associés à la prise d'antipsychotiques, des symptômes dépressifs. Elle représente un outil intéressant dans l'évaluation de la qualité de vie des patients et de l'efficacité des traitements proposés.

1.1.7. Pathophysiologie de la schizophrénie.

Après avoir tracé un portrait clinique de la schizophrénie et décrit son épidémiologie dans les précédentes sections, nous tâcherons d'explorer les hypothèses actuellement connues concernant son étiologie. Le siècle dernier a vu l'émergence des sciences neurologiques, dont les avancées permettent d'avoir quelques pistes sur des mécanismes pathophysiologiques pouvant expliquer les tableaux cliniques aussi sévères que variables d'un individu à l'autre.

1.1.7.1. Dysfonctions biochimiques.

Des dysfonctions au niveau de plusieurs neurotransmetteurs ont été ciblées dans la compréhension de la pathophysiologie de la schizophrénie.

1.1.7.1.1. Dopamine.

La place de la dopamine dans la physiopathologie de la schizophrénie a d'abord été identifiée, dès les années 1950, alors que l'efficacité du premier antipsychotique, la chlorpromazine, un antagoniste dopaminergique, a été découverte par hasard. De nombreux antipsychotiques partageant cette propriété antidopaminergique ont été développés par la suite et l'efficacité des antipsychotiques typiques dans le traitement de la schizophrénie est d'ailleurs considérée comme proportionnelle à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques.

Les effets de drogues dopaminergiques, telles que les amphétamines ou la cocaïne, rappelant les symptômes positifs de la schizophrénie (délires, hallucinations, désorganisation de la pensée et du comportement) chez les sujets ne souffrant pas de trouble psychotique ou intensifiant les symptômes positifs des patients schizophrènes, viennent d'ailleurs renforcer l'hypothèse dopaminergique.

De plus, des taux augmentés d'acide homovanillique, reflétant le métabolisme dopaminergique, ont été retrouvés dans le liquide céphalorachidien des patients schizophrènes, et ont été corrélés positivement avec la présence de symptômes positifs de la schizophrénie [10]⁸, confirmant le lien entre l'hyperdopaminergisme et la psychose. Des études d'imagerie fonctionnelle cérébrale ont par ailleurs révélé plusieurs autres éléments caractérisant les altérations de la transmission dopaminergique dans la schizophrénie, notamment des augmentations significatives de la densité des récepteurs dopaminergiques D₂, une augmentation de l'activité de la DOPA-décarboxylase, de même qu'une réponse accrue au « challenge » aux amphétamines [11]⁹.

Quatre voies dopaminergiques principales dans le cerveau ont été décrites [12]¹⁰ : les voies *mésocorticale* et *mésolimbique*, qui se projettent de l'aire ventrale tegmentaire vers, respectivement, le cortex cérébral et le système limbique, la voie *nigrostriée*, qui se projette de la substance noire vers le striatum, et la voie *tubéroinfundibulaire*, qui projette du noyau arqué vers la glande hypophysaire.

Le cœur de la symptomatologie de la schizophrénie serait, selon l'hypothèse dopaminergique, associé à un dysfonctionnement des voies dopaminergiques, notamment une hyperactivité de l'activité dopaminergique sur la voie mésolimbique, avec laquelle serait associée l'émergence des symptômes « positifs » de la schizophrénie, comme les hallucinations et les idées délirantes. La symptomatologie négative et cognitive de la schizophrénie serait associée à une hypoactivité dopaminergique sur la voie mésocorticale. Les deux autres voies dopaminergiques ne seraient pas impliquées d'emblée par la schizophrénie, mais se verraient affectées par les médicaments antipsychotiques antidopaminergiques, qui, induisant un hypodopaminergisme sur les voies nigrostriée et infundibulaire, causeraient des effets secondaires respectivement de troubles du mouvement et d'hyperprolactinémie, auxquels nous reviendrons plus loin.

Cela dit, si l'hyperdopaminergisme demeure toujours un pilier de la base de la compréhension de la maladie, il n'en reste pas moins que seuls les symptômes positifs (et non les symptômes négatifs ou cognitifs qui sont plutôt associés à l'hypodopaminergisme) de la maladie ne peuvent être expliqués par l'hyperdopaminergisme et qu'un pourcentage significatif (ad 30%) d'individus

atteints ne présentent qu'une amélioration minime voire nulle avec la médication antipsychotique, anti-dopaminergique, ce qui laisse suspecter une pathophysiologie plus diverse et complexe, impliquant d'autres neurotransmetteurs.

1.1.7.1.2. Glutamate.

Le glutamate a été identifié comme un autre neurotransmetteur potentiellement important dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. En effet, des drogues glutamatergiques, comme le phencyclidine et la kétamine, ont été associées avec l'apparition et l'exacerbation de symptômes positifs, mais aussi négatifs, similaires à la schizophrénie. Plusieurs études in vivo et post-mortem ont révélé des altérations des récepteurs glutamatergiques ionotropiques chez les patients schizophrènes [13]¹¹. De plus, l'excès de glutamate est associé à une neurotoxicité dont le rôle dans l'apparition de déficits notamment cognitifs en schizophrénie a été évoqué. Cependant, devant l'échec des médications glutamatergiques qui ne se sont avérées que très peu efficaces dans le traitement de la schizophrénie, les hypothèses actuelles situent ce neurotransmetteur comme un élément contributif, mais pas unique, de la physiopathologie de la schizophrénie.

1.1.7.1.3. Sérotonine.

La sérotonine est maintenant aussi reconnue comme un neurotransmetteur dont l'importance a longtemps été négligée dans la schizophrénie. À l'instar des drogues augmentant la dopamine et du glutamate, celles qui augmentent la sérotonine (LSD,

mescaline) ont aussi été associées à l'émergence de symptômes psychotiques chez les sujets sains. Nous connaissons maintenant entre autres les interactions entre la dopamine et la sérotonine, alors que la sérotonine a des propriétés inhibitrices sur l'activité de la dopamine, au niveau des lobes frontaux, de même que dans le striatum et la substance noire. La classe d'antipsychotiques dits atypiques présentent ainsi une action anti-sérotoninergique, en plus d'une action antidopaminergique, et ont démontré une efficacité similaire aux antipsychotiques typiques au niveau des symptômes positifs en plus de certains avantages au niveau des symptômes négatifs, cognitifs et des effets secondaires de type troubles du mouvement et hyperprolactinémie. De plus, les niveaux d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), le métabolite principal de la sérotonine, ont été associés à la présence de symptômes négatifs de même qu'au pronostic de la schizophrénie [14]¹².

1.1.7.1.3. Norépinéphrine et autres peptides.

La norépinéphrine, qui est associée à l'anxiété et au stress en général, pourrait aussi être impliquée dans les processus schizophréniques. Plusieurs neuropeptides tels les gamma-endorphines ou la cholécystokinine (CCK) ou la neurotensine seraient associés à des effets antipsychotiques alors qu'ont été observées des diminutions de leurs niveaux chez les patients schizophrènes qui cessaient leur médication neuroleptique.

1.1.7.2. Anomalies cérébrales.

Un premier article, *Neuroimagerie et Schizophrénie*, a été écrit, sous la forme d'une revue de littérature, qui résume les anomalies cérébrales, structurales et fonctionnelles associées à la schizophrénie. Cet article a été publié en ligne sur le site www.omnipsy.info, un site d'information sur des thématiques psychiatriques, en août 2009.

Neuroimagerie et Schizophrénie

Geneviève Létourneau^{1,2,3}

- 1) Département de psychiatrie, Université de Montréal
- 2) Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine, Montréal, Canada
- 3) Centre de recherche Fernand-Seguin, Montreal, Canada.

Neuroimagerie et Schizophrénie

Des générations de scientifiques ont tâché de comprendre le fonctionnement du cerveau humain, cet organe rapidement perçu comme central, mais dont la complexité a inspiré des théories multiples et parfois farfelues à travers les âges.

Dans le contexte des avancées modernes en neurologie, l'évolution de la technologie en imagerie a permis de développer non seulement une connaissance de plus en plus élargie de l'anatomie structurale et fonctionnelle du cerveau normal, mais aussi d'étoffer les connaissances souvent limitées en terme d'anomalies cérébrales liées à diverses pathologies, notamment psychiatriques.

Parmi les maladies psychiatriques, la schizophrénie a certainement fasciné de longue date les chercheurs, et sa compréhension a pris de nombreuses formes à travers le temps, reflétant l'esprit de diverses époques.

Au Moyen-Âge, ces malades étaient considérés comme possédés et souvent ostracisés ou condamnés à divers supplices. Cette conception a heureusement

évoluée avec le temps. En effet, au 19^{ème} siècle, Benedict Augustin Morel décrit les symptômes de la maladie qu'il nommera alors « démence précoce », et qui n'obtiendra son nom définitif de Eugen Bleuler qu'au début du 20^{ème} siècle : « schizophrénie », signifiant littéralement « esprit divisé ».

Si la caractérisation symptomatologique de la schizophrénie comme entité pathologique semble aujourd'hui faire consensus, les connaissances et la compréhension que l'on possède quant à son étiologie et sa physiopathologie demeurent hypothétiques. De multiples hypothèses concernant l'implication de différents neurotransmetteurs (dopamine, glutamate, sérotonine, etc.) ont été élaborées, amenant certaines réponses mais ne permettant toutefois pas de résoudre l'énigme de l'origine de cette maladie aux multiples visages.

L'intérêt pour la neuroimagerie pour mieux comprendre la schizophrénie ne date pas d'hier. Déjà, dans les années 60, des chercheurs décrivaient les ventricules élargis des patients résistants à la médication antipsychotique, à l'aide de la pneumoencéphalographie[1]. Ces découvertes se sont précisées avec l'apparition du CT-scan, puis, par la suite, avec l'arrivée de la résonance magnétique.

Le perfectionnement récent quant à l'obtention et au traitement de données d'imagerie cérébrale a assurément permis d'étoffer la description des anomalies contribuant aux tableaux cliniques des patients souffrant de schizophrénie, et d'améliorer les connaissances concernant les mécanismes d'action des médicaments antipsychotiques.

Le texte présenté fait état des données actuelles en neuroimagerie cérébrale, appliquée à la recherche en schizophrénie.

Nous commencerons par voir les anomalies anatomiques repérées chez des patients souffrant de schizophrénie, et comment celles-ci peuvent s'associer à des symptômes

cliniques. Par la suite, nous considérerons les résultats d'études effectuées en imagerie fonctionnelle, terme que nous définirons aussi au cours de cette section du texte. Nous nous intéresserons par la suite aux effets des antipsychotiques sur les structures cérébrales des patients schizophrènes. Nous terminerons ce tour d'horizon en explorant la notion d'endophénotypie liée à la schizophrénie, qui a pu être élaborée à partir d'études familiales en neuroimagerie, et discuterons la pertinence d'un tel concept dans la clinique psychiatrique.

Anomalies structurales

Dans un premier temps, nous considérerons les anomalies qui ont déjà été décrites chez les patients souffrant de schizophrénie, en soulignant d'emblée qu'aucune région seule n'est directement liée à cette maladie complexe, impliquant forcément des anomalies cérébrales diffuses.

Mentionnons d'abord que les données dont nous disposons sont de plus en plus nombreuses alors que les possibilités d'étudier des images du cerveau humain se sont grandement améliorées grâce aux avancées technologiques quant à la qualité et la définition des images obtenues, mais aussi grâce aux possibilités d'analyse de ces images. En effet, l'utilisation de plus en plus répandue de la « Voxel-Based Morphometry » (VBM), une technique d'analyse statistique permettant la caractérisation et la comparaison d'images obtenues par résonance magnétique[2], a changé considérablement le niveau de précision maintenant disponible pour évaluer les variations structurales et fonctionnelles cérébrales.

Dans le contexte de la variabilité des résultats obtenus d'une étude à l'autre alors qu'elles sont effectuées en général sur des cohortes de petite taille, nous nous sommes surtout arrêtés aux méta-analyses traitant du sujet.

Une première méta-analyse[3], datant de 2000, donc de l'ère pré-VBM, s'est intéressée aux études comparant, à l'aide de mesures volumétriques, les cerveaux de patients schizophrènes et sains ayant subi une résonance magnétique. Cinquante-huit études ont été recensées, amenant des résultats selon lesquels les schizophrènes présenteraient des augmentations au niveau de la taille globale des ventricules, surtout latéraux, et au niveau des noyaux gris centraux. Des diminutions ont été observées au niveau du volume cérébral global et différencié en matière grise et blanche (respectivement 2% et 1%), des lobes frontaux bilatéraux, des structures médianes bilatérales du lobe temporal (amygdale, hippocampe et parahippocampe), du lobe temporal supérieur antérieur gauche et du thalamus bilatéral.

Cette méta-analyse renseigne sur un dynamisme croissant quant à l'effort de recherche au cours de la décennie 1990. Elle nous rappelle toutefois aussi les limites de comparabilité des différentes études. En effet, la recherche de « régions d'intérêt » exige que soient identifiées sur chaque image les frontières des structures d'intérêt de l'étude et amène des restrictions par rapport au nombre de structures que l'on aura choisi d'étudier ainsi que des biais quant à la variabilité inter et intra juge.

On suggère alors déjà que des méthodes automatisées ou « voxel-based » pourraient aider à diminuer ces biais potentiels. En effet, les méthodes de VBM analysent les cerveaux dans leur ensemble pour trouver des changements plutôt qu'en utilisant un échantillon déterminé de structures d'intérêt, et sont donc moins à risque de négliger certaines anomalies.

Ceci nous amène à considérer la méta-analyse de Honea, datant de 2005[4], portant sur les études ayant comparé les cerveaux de sujets schizophrènes à ceux de sujets sains en utilisant exclusivement la technique VBM.

Cette revue a recensé 15 études correspondant à ces critères, dans lesquelles plus de 50 régions cérébrales ont été identifiées comme déficitaires chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains. Cela dit, seulement 6 régions spécifiques n'auraient été nommées dans cinquante pourcent ou plus des études. Ces régions sont : le lobe temporal médian gauche (9 études sur 15), le gyrus temporal supérieur gauche (8 études sur 15), le gyrus frontal inférieur gauche (7 études sur 15), le gyrus frontal médian gauche (7 études sur 15), le gyrus temporal supérieur droit (7 études sur 15) et le gyrus parahippocampique gauche (7 études sur 15). D'emblée, les informations amenées par cette méta-analyse confirment certaines régions vraisemblablement impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie, mais illustrent aussi la variabilité des résultats obtenus dans les différentes études, tel qu'il était mentionné plus haut.

Fait intéressant toutefois, les auteurs de cette méta-analyse ont considéré possiblement différentes les anomalies selon le stade de la maladie. Ils relèvent en effet notamment que sept des onze études effectuées auprès de patients chroniques ont rapporté une réduction du volume du gyrus frontal médian gauche comparativement à aucune des trois études sur les patients en premier épisode.

Deux méta-analyses effectuées en 2006, constatant que la littérature en terme d'anomalies cérébrales chez les schizophrènes concernait surtout les patients chroniques, ont d'ailleurs porté exclusivement sur les anomalies associées au stade précoce de la maladie, soit chez des patients en premier épisode schizophrénique. Ces méta-analyses, qui ont inclus respectivement vingt-et-une[5] et soixante-huit études[6], rapportent toutes deux des réductions des volumes de l'ensemble du cerveau et de l'hippocampe, ainsi que l'augmentation des volumes ventriculaires chez les jeunes patients.

Une méta-analyse, plus récente[7], d'Ellison-Wright, dont l'intérêt porte spécifiquement sur les différences cérébrales anatomiques entre les patients présentant un premier épisode de schizophrénie et les patients souffrant de schizophrénie chronique, nous amène plus de détails à ce sujet. Globalement, les auteurs retiennent que les anomalies de type réduction seraient plus marquées, chez les patients souffrant d'un premier épisode, au niveau des régions limbiques, cérébelleuses ainsi qu'au niveau des noyaux gris centraux, alors qu'elles seraient davantage marquées, chez les patients chroniques, au niveau des régions corticales (cortex frontal, temporal, insulaire, pariétal, occipital). Il est intéressant de noter que cette méta-analyse concorde entre autres, avec la brève information amenée par la méta-analyse de Honea en 2005, ainsi qu'avec celles considérant spécifiquement les premiers épisodes, qui avaient déjà ciblé la région limbique.

Comment comprendre donc les différences entre les anomalies présentes dès le début du premier épisode versus celles associées à la maladie chronique? Plusieurs hypothèses ont été suggérées afin d'expliquer ce phénomène, notamment la progression de la maladie, l'effet de la médication ou encore la comorbidité[6], comme l'abus de substances telles que l'alcool[8].

La progression des changements anatomiques a aussi déjà fait l'objet d'une méta-analyse néerlandaise récente, qui statue que la perte du tissu cérébral observée chez les patients schizophrènes est jusqu'à plus du double de celle observée chez les sujets sains (-0.3 à 0.5% /an, versus -0.15 à 0.2% /an)[9], et que cette perte est localisée surtout au niveau du lobe frontal, de la région temporale supérieure gauche et du thalamus. Aucun changement progressif n'est noté au niveau de l'hippocampe. De manière intéressante, cette étude stipule aussi que l'intensité des modifications anatomiques globale est associée à une évolution clinique plus défavorable et à une

prédominance des symptômes négatifs et cognitifs. En bref, ces dernières données concordent avec les données rapportées précédemment, selon lesquelles les anomalies progressives seraient davantage localisées au niveau du cortex notamment frontal et temporal, alors que les anomalies initiales et relativement stables se retrouveraient plutôt au niveau limbique. Elles établissent également un lien fort pertinent entre les différences anatomiques et les symptômes cliniques, ce que nous allons maintenant discuter, en ciblant quelques régions fréquemment citées dans les études rapportées.

Soulignons d'emblée que l'augmentation de la taille ventriculaire, historiquement la première trouvaille en terme d'anomalie anatomique associée à la schizophrénie, pourrait bien ne représenter que la progression de la perte de volume de matière cérébrale adjacente, qui elle, possède probablement davantage de signification clinique.

Discutons ensuite les anomalies décrites au niveau des structures limbiques. Quoique des réductions anatomiques aient été retrouvées dans un large nombre d'études au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, une certaine controverse persiste alors que certaines études récentes ont suggéré que ces changements soient surtout microstructuraux[10], impliquant de toute façon des déficits chez l'individu, mais n'influençant pas obligatoirement la structure macroscopique et la taille de l'hippocampe. Malgré le débat que la nature des dysfonctions peut représenter, il en reste que les anomalies, au niveau hippocampique, sont certainement en lien avec les déficits mnésiques associés à la schizophrénie et possiblement avec le défaut de modulation du flot de dopamine de l'aire tegmentaire ventrale vers le noyau accumbens[11], associé à la symptomatologie positive. Par ailleurs, l'amygdale, entité particulièrement impliquée dans le traitement des stimuli émotionnels et dans

la perception émotionnelle simple et complexe (associée entre autre au jugement social)[12], est certainement une autre structure pour laquelle les anomalies anatomiques décrites trouvent écho dans les tableaux cliniques schizophréniques typiques. Il est intéressant de mentionner que, les problématiques cognitives et négatives, fréquemment perçues comme des symptômes précoces de schizophrénie, puissent être en lien avec les anomalies structurales que les méta-analyses ont identifié précocement chez les patients en premier épisode.

Les anomalies du gyrus temporal supérieur gauche, largement nommées dans la littérature, réfèrent au cortex auditif chez l'humain, et ont été associées à la problématique d'hallucinations auditives, fréquentes chez les patients schizophrènes[13].

Finalement, les gyrus frontaux médian et inférieur sont aussi mentionnés à plusieurs reprises dans les études, rappelant la notion d'« hypofrontalité » associée aussi aux déficits cognitifs (mémoire de travail, fonctions exécutives) et aux symptômes négatifs de la schizophrénie[7].

Ces interprétations des anomalies structurales chez les patients schizophrènes sont certainement fort intéressantes. Elles demeurent cependant au stade d'hypothèses et la recherche faisant appel à de plus larges cohortes doit se poursuivre, pour préciser leur description et leur compréhension.

Anomalies fonctionnelles

La neuroimagerie fonctionnelle permet de dresser une carte des régions d'activation/désactivation cérébrales dans un contexte où l'on demande au patient de faire différentes tâches mentales alors qu'est effectuée, en direct, la prise d'images. Plusieurs techniques peuvent être utilisées à cet effet, par exemple la résonance

magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positron (PET) ou la tomographie d'émission monophotonique (SPECT).

Nous constatons que la majorité des informations apportées par la neuroimagerie fonctionnelle concernent les symptômes cognitifs (concentration, mémoire, attention) de la schizophrénie, alors que des tâches faisant appel à ces fonctions peuvent être effectuées pendant la prise d'images.

Une revue datant d'une dizaine d'années[14], nous explique d'emblée que les patients schizophrènes tendent à démontrer des activations réduites en réponse à des tâches cognitives, comparativement aux patients contrôles, lorsque les mêmes régions cérébrales sont activées par ces tâches.

S'intéressant spécifiquement à la génération de mots chez les patients schizophrènes, une étude plus récente a démontré que les activations des régions cérébrales frontales gauches, chez les sujets sains, étaient non seulement plus faibles, mais aussi plus diffuses et moins focalisées (se retrouvant jusque dans l'hémisphère droit) chez les patients. On y note aussi que ces « diffusions » étaient d'autant plus prononcées que les déficits de langage étaient marqués[15]. Ces données ont été interprétées comme si les patients, n'arrivant pas à focaliser leurs activations vers les régions classiquement sollicitées par des tâches, devaient activer plusieurs autres régions pour compenser les déficits fonctionnels de l'hémisphère dominant[16].

Plus récemment, une méta-analyse a ciblé les anomalies neurofonctionnelles associées à la vulnérabilité à la psychose[17]. Les auteurs ont recueilli vingt-quatre études ayant étudié, à l'aide de différentes tâches, les fonctions cognitives de patients présentant un premier épisode psychotique ou un « haut risque », défini comme le fait d'être un parent de 1^{er} degré d'une personne schizophrène ou d'avoir présenté un épisode prodromique. Chez les sujets en premier épisode psychotique, on note des

anomalies au niveau du cortex préfrontal qui sont associées avec différents aspects du traitement de l'information sensorielle, la fluence verbale, le contrôle exécutif, la planification, l'attention visuelle, la mémoire de travail, le raisonnement déductif et le traitement du contexte. La plupart des études révisées rapportaient ainsi une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) pendant ces tâches cognitives et les auteurs de la méta-analyse rapportent même que 2 études ont pu établir un lien entre l'activation réduite du CPF DL et la sévérité des symptômes de désorganisation. Ce dernier point a aussi déjà été observé chez les patients souffrant de schizophrénie chronique[18].

Bien que la majorité des anomalies relevées le sont au niveau du lobe frontal, certaines ont aussi été documentées au niveau temporal chez des patients qui subissaient un examen d'imagerie au même moment où ils présentaient des hallucinations auditives[19]. En effet, on rapporte la présence d'anomalies d'activation au niveau du gyrus temporal moyen (GTM) et du cortex auditif primaire (CAP) au moment des hallucinations, menant à l'hypothèse que la dysfonction du GTM permette au discours interne d'avoir accès au CAP, induisant le phénomène hallucinatoire[20].

L'imagerie fonctionnelle représente ainsi un fantastique outil d'investigation des mécanismes d'apparition de symptômes ou déficits propres à la maladie, alors qu'elle nous permet d'isoler des anomalies d'activation en temps réel, associées à des éléments cliniques d'intérêt précis. Mentionnons toutefois que les anomalies anatomiques ne correspondent pas nécessairement à des anomalies fonctionnelles et vice-versa, mais qu'une certaine cohérence au niveau des données rapportées dans ces deux types de recherche est retrouvée. Les troubles fonctionnels précèderaient

ou induiraient-ils l'apparition progressive d'anomalies anatomiques, ou serait-ce le contraire?

De nombreux centres de recherche travaillent actuellement et combinent leurs efforts afin d'étoffer et de préciser la nature et l'évolution des différences cérébrales tant anatomiques et fonctionnelles chez les patients schizophrènes. Nous pouvons donc penser que des éléments de réponse à ces questions nous seront fournis prochainement.

Impact des Antipsychotiques

En 1963, Cazzullo[1] publiait pour la première fois un article évoquant un lien entre la réponse à la médication antipsychotique et la taille des ventricules chez les patients schizophrènes.

Bien que les antipsychotiques et les technologies en imagerie aient grandement évolué, il en demeure que les connaissances quant à l'impact des antipsychotiques sur le cerveau des patients schizophrènes demeurent limitées.

Le tableau 1 contient l'ensemble des études publiées au cours des dernières années et s'étant intéressées spécifiquement à l'effet des antipsychotiques sur les structures cérébrales de patients schizophrènes.

Nous constatons donc à la lueur de ce tableau que des changements au niveau des volumes et densités cérébraux sont effectivement associés à la prise d'antipsychotiques. Ces changements varieraient aussi selon que le type d'antipsychotiques (typiques versus atypiques), et ont aussi pu être corrélés, dans quelques cas, avec l'évolution du tableau clinique (symptômes positifs et négatifs). Force est aussi de convenir de la difficulté qu'isoler le facteur « médication antipsychotique » représente, alors qu'il est rare d'avoir accès à une large population

de patients n'ayant jamais été exposés à d'autres psychotropes avant leur entrée dans l'étude.

Il demeure difficile de statuer sur des conclusions quant à l'effet structural potentiel des antipsychotiques.

Quelques revues, ayant pris compte de ces articles, ont aussi tâché de dégager certains éléments de réponse à ces questions, en soulignant tout de même les limites techniques de comparaison des différentes études, qui ont été effectuées par « régions d'intérêt » plutôt qu'en VBM. Cela dit, elles révèlent que les patients traités par antipsychotiques typiques (APT) présentent en général une augmentation des noyaux gris centraux (NGC), particulièrement les noyaux caudés, et des diminutions de la matière grise dans plusieurs régions, notamment au niveau des volumes frontaux[21].

Les antipsychotiques atypiques (APA), quant à eux, seraient plutôt associés à une absence de changement au niveau des NGC, voire une diminution chez les patients préalablement sous APT. Les volumes thalamiques et de matière grise corticale pourraient augmenter chez les patients schizophrènes sous APA ou du moins rester stables, suggérant un possible ralentissement, voire une régression, des pertes corticales progressives associées à la maladie.

L'origine de ces changements demeure controversée à savoir si la perte de matière grise associée aux APT est secondaire à la médication ou reflète le cours normal de la maladie, qui pourrait alors être modifié avec les APA. De récentes données suggèrent toutefois que les APA stimuleraient la neurogénèse[22] et l'expression de facteurs neurotrophiques[23], ce qui pourrait expliquer leurs effets particuliers sur les cerveaux des patients. L'augmentation des NGC s'explique plus facilement par la haute densité des récepteurs D2 qu'on y retrouve et pour lesquels les APT possèdent une haute affinité. Cette dernière donnée pourrait notamment expliquer pourquoi,

dans la méta-analyse d'Ellison-Wright, comparant les patients de premier épisode vs chroniques, on retrouvait des NGC de taille relativement réduite chez les patients en début de maladie.

En bref, l'ensemble de ces informations sont surtout préliminaires et ne permettent certes pas de tirer des conclusions définitives. Elles indiquent cependant le grand potentiel de l'imagerie pour comprendre les actions de la psychopharmacologie et les mécanismes associés à l'évolution clinique des patients schizophrènes.

Vers la description d'un endophénotype

Nous terminerons ce tour d'horizon en explorant la notion d'endophénotype, populaire alors que les systèmes de santé tentent de promouvoir la prévention et donc à mieux définir les populations à risque et à raffiner la détection précoce des pathologies sévères comme la schizophrénie.

Plusieurs facteurs de risque ont déjà été associés à cette maladie comme l'histoire familiale, le statut socioéconomique plus faible, l'abus de substance[24], le statut d'immigrant[25], l'urbanité[26], des complications périnatales et diverses problématiques neurodéveloppementales[27].

Cela dit, l'histoire familiale représenterait le facteur de risque le plus important et la recherche, notamment en génétique, s'est développée de manière exponentielle au cours des dernières années, afin de mettre en évidence certains marqueurs moléculaires qui seraient impliqués dans le développement des symptômes de la maladie[28].

La présence de changements anatomiques cérébraux chez les membres de la famille de patients schizophrènes suggérerait en effet qu'ils peuvent être associés au risque génétique de la maladie, qui est partagé par tous les membres de la famille, en même

temps qu'elle reflète la réalité de la présence d'anomalies structurelles spécifiquement associées à la vulnérabilité à la schizophrénie, non uniquement secondaires à la prise d'antipsychotiques par exemple.

Une étude datant de près de 30 ans maintenant avait déjà commencé à établir la possibilité d'un certain phénotype intermédiaire chez des membres de la fratrie de patients schizophrènes. Ainsi, auprès d'un échantillon tout de même réduit, il avait été démontré que les membres de la fratrie des patients présentaient des volumes de ventricules latéraux cérébraux supérieurs à ceux des contrôles, mais inférieurs à ceux des patients[29].

Plusieurs études ont par la suite été effectuées s'intéressant aux caractéristiques cérébrales anatomiques de jumeaux ou de parents du 1^{er} degré de patients schizophrènes. Dans la suite de cet effort de recherche, une méta-analyse datant de 2007[30], a compilé les résultats issus de 25 études comparant les images en résonance magnétique de patients schizophrènes avec des parents du 1^{er} degré sains. Le changement le plus marqué qui a été relevé était ici le volume de l'hippocampe, qui était réduit chez les parents des patients comparativement aux sujets contrôles, mais augmenté par rapport aux patients schizophrènes. Des tendances ont aussi été relevées alors que plusieurs études rapportaient un volume total de matière grise cérébrale réduit et un troisième ventricule élargi chez les parents de schizophrènes relativement aux sujets contrôles. Les auteurs de l'étude concluaient donc que certaines anomalies structurales cérébrales étaient reliées, du moins en partie, au risque de développer la maladie, et reflétaient ainsi certainement une partie du risque génétique associé à la schizophrénie.

Il est intéressant de noter à nouveau ici que les anomalies spécifiques auprès de parents, et personnes présentant un risque génétique de schizophrénie, ont été

localisées au niveau limbique. Cette même région a déjà été ciblée comme plus touchée lors des premiers épisodes, ce qui laisse planer l'hypothèse que la schizophrénie pourrait, en partie, trouver son origine dans une problématique à ce niveau, proférant une vulnérabilité accrue à la maladie, et que les autres anomalies se développeraient par la suite avec la progression de la maladie, tout en considérant la contribution possible d'une toxicité secondaire à l'abus de substance ou dans le contexte d'une prise d'antipsychotiques.

L'élaboration d'un endophénotype associé à la schizophrénie est certainement un processus complexe, duquel nous ne sommes qu'au début, mais dans lequel il est établi que l'imagerie a et aura certainement encore un rôle important à jouer.

Conclusion

L'apport de la neuroimagerie, au cours des dernières années, nous a permis d'effectuer plusieurs avancées quant aux connaissances que nous avons sur la maladie qu'est la schizophrénie et les anomalies pathophysiologiques associées. Nous avons présenté l'imagerie structurale et l'imagerie fonctionnelle, postulant ainsi qu'elles amènent des informations qui, si elles sont de natures différentes, sont surtout complémentaires pour aborder les mécanismes complexes de la schizophrénie.

Nous sommes encore loin d'une compréhension intégrée du phénomène de la schizophrénie, mais les différentes approches offertes par la neuroimagerie ont certainement permis d'organiser un peu mieux les pièces du casse-tête que représente cette maladie.

Cela dit, l'accessibilité et la puissance de plus en plus grandes des technologies de résonance magnétique, ainsi que l'émergence d'autres instruments d'imagerie

cérébrale (par exemple l'imagerie par tenseur de diffusion permettant de cibler les aspects cérébraux micro-structuraux), parallèlement au perfectionnement continu des programmes d'analyse d'images font de la neuroimagerie un champ qui sera certainement amené à prendre une place grandissante tant à travers la recherche fondamentale que via ses retombées cliniques en psychiatrie.

Au-delà des mécanismes associés à l'apparition des symptômes, mentionnons donc que l'éventuelle compréhension améliorée des effets pharmacologiques permettra ultimement le développement de molécules plus spécifiques pour des traitements plus efficaces et tolérables pour les patients. De plus, l'apport de la neuroimagerie à l'élaboration du concept d'endophénotype permettra possiblement d'améliorer la compréhension du concept de vulnérabilité et les possibilités de détection précoce chez les populations à risque, dans un contexte où l'on sait que la prise en charge précoce est un facteur de bon pronostic chez nos patients[31].

Tableau 1 : Études s'intéressant aux liens entre l'anatomie cérébrale et la prise d'antipsychotiques chez les patients schizophrènes.

Auteur	An	N Pts (CS)	Médication (dose- durée) selon disponibilité dans l'article	Type d'appareil d'imagerie	Change- ments rapportés
Khorrām et al.[32]	2006	10 (20)	APT pour > 12 mois : scan 1 puis switch pour olanzapine pour environ 12 mois : scan 2	IRM 1,5 T	Post olanzapine : thalamus est 5.8% plus grand Pts>CS Corrélation positive entre dose d'olanzapine et taille du thalamus Corrélation positive

					entre dose de typique et réduction après 12 mois du thalamus
Arango et al.[33]	2003	45(29)	1 scan effectué suite à une étude à double insu, 10 semaines: 22 pts sous: Clozapine (200-600 mg/j) 23 pts sous: Halopéridol (10-30 mg/j)	IRM 1,5 T	Clozapine : plus grand volume MG préfrontal D associé avec résultat significativement ↑ au SANS Pas de lien trouvé entre réponse et volume hippocampique Halopéridol : plus grand volume MG préfrontal D associé avec résultat significativement ↓ au SANS.
Lang et al[34].	2004	37(23)	23 patients avec réponse partielle à APT ou Risperidone long terme sont changés pour Olanzapine au t0 (scan 1). 14 patients avec bonne réponse demeurent sous Risperidone mais passent 2 scans. Entre t0 et t1 (scan 2) : moy. 45,6 semaines.	IRM 1,5 T	Patients sous typiques : ↑ signif. putamen/globus pallidus vs CS Au suivi post switch pour l'olanzapine, réduction significative des NGC et normalisation par rapport aux CS. Pas de changement significatif des NGC chez les

					patients sous risperidone (vs ceux ayant eu un switch vers olanzapine)
McClure et al. [35]	2007	10	Arrêt de l'APA, Olanzapine (10-20 mg/j), Risperidone (4-6 mg/j), Quetiapine (300-800 mg/j) ou Clozapine (500-1000 mg/j) pour 3-6 semaines et scan 1 Puis, reprise de l'AP pris avant pour 12 semaines et scan2	IRM 1,5 T	Pas de changement au niveau du noyau caudé (les patients recevaient tous des AP atypiques avant entrée dans l'étude). Aucun changement observé au niveau de la matière grise ou de la matière blanche.
Garver et al.[36]	2005	19(7)	Arrêt d'AP > 2mois : scan 1 Puis, pendant 28 jours : 7 pts : Risperidone 4mg/j 6 pts : Ziprasidone 120mg/j 6 :Haloperidol 14mg/j, Puis scan 2	IRM 1,5 T	Les patients sous APA ont démontré une augmentation significative de la MG, au niveau frontal, pariétal, occipital et paritétal, et une réduction du LCR et de la MB. Les patients sous APT ont démontré une augmentation du LCR et aucun

					changement de MG.
Stip et al[37].	2009	15	Pts sous autres AP dont on fait washout sur 2 sem. puis début Quetiapine (moy. 529 mg/j) prise pour une moyenne de 5.5 mois	IRM 1,5 T	Corrélations négatives entre densité de MG dans le cortex cingulaire antérieur D et G et RSEB et entre la densité de MG dans le cortex orbitofrontal et le PANSS-symptômes négatifs.
McClure et al[38].	2006	23	15 patients chroniques : période avec placebo pour 4 semaines (scan 1 au jour 0) puis scan 2, 2-4 semaines après début placebo. 8 patients chroniques ont passé 2 IRM à 4-8 semaines d'intervalle alors que la Rx est maintenue	IRM 1,5 T	Aucun changement significatif chez les patients qui ont reçu le placebo, mais tendances notées à l'↑ a/n régions frontales, cingulées, temporales, et hippocampiques. Effet du temps non significatif noté chez les pts sous traitement continu a/n du noyau caudé droit (↑ pour APT et ↓ pour APA).

					↑ significative du volume hippocam- pique G pour patients sous APA seul.
Lieberman et al[39].	2005	263 (58)	132 pts sous halopéridol 2-20 mg/j et 131 pts sous Olanzapine 5-20 mg/j temps 0 : scan1 sem. 12, 24, 52, 104 : autres scans 161 pts ont fait > 1 scan	IRM 1.5 T	Groupe halopéridol : ↓ progressive de la MG, au niveau des lobes frontaux, pariétaux et temporaux. Groupe olanzapine= stabilité des structures cérébrales
Girgis et al[40].	2006	15(15)	15 patients NN (scan 1) placés sous Risperidone pour 6 semaines (scan 2).	IRM 1,5 T	Pts sous rispéridone : ↑ MG a/n gyrus temporal supérieur et gyrus temporal moyen gauches et ↓ de MG a/n gyrus rectal gauche et de MB a/n corps calleux.
Nopoulos et al[41].	2001	50(50)	50 patients NN ou post- sevrage d'environ 3 semaines de APT surtout (4 pts sous APA) ont subi 1 scan	IRM 1,5 T	Patients : mésencé- phale significative- ment réduit vs SC mais aucun changement a/n protubéran- ce et

					médulla. Diminutions au niveau du mésencé- phale corrélées avec la dose- année de prise d'AP et avec les symptômes positifs.
--	--	--	--	--	---

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique, Pts: Patients, CS: Contrôles sains, SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms, MG: Matière Grise, MB: Matière Blanche D: Droit, G: Gauche, NGC: Noyaux Gris Centraux, APT/A: Antipsychotiques Typiques/Atypiques, LCR: Liquide Céphalo-Rachidien, RESB: Rating Scale for Emotionnal Blunting, PANSS: Positive and Negative Scale for Schizophrenia, NN : Naif pour les Neuroleptiques.

Bibliographie

- 1- Cazullo CL., Biological and Clinical Studies on Schizophrenia related to pharmacological treatment. Recent Advances in Biological Psychiatry 1963; 5:114-143
- 2- Ashburner J. et al., Voxel-based morphometry-The Methods, Neuroimage, 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21
- 3- Wright IC. et al., Meta-analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia, American Journal of Psychiatry, 2000 Jan, 157:16-25.
- 4- Honea R. et al., Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia:A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry, American Journal of Psychiatry. 2005 Dec;162(12):2233-45
- 5- Vita A., et al., Brain Morphology in First Episode Schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies, Schizophrenia Research, 2006 Jan 82:75-88

- 6- Steen RG., et al., Brain volume in First-episode schizophrenia, *British Journal of Psychiatry*. 2006m 188m 510-518
- 7- Ellison-Wright I. et al., The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis, *American Journal of Psychiatry*. 2008 Aug; 165:1015-1023.
- 8- Desmukh A. et al., Regional striatal volume abnormalities in schizophrenia: effects of comorbidity for alcoholism, recency of alcoholic drinking, and antipsychotic medication use, *Schizophrenia Research*. 2005; 79:189-200
- 9- Hulshoff Pol HE et al., What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*. 2008 Mar;34(2):354-66.
- 10- Kalus P. et al., Volumetry and Diffusion Tensor Imaging of Hippocampal Subregions in Schizophrenia, *Neuroreport*. 2004 Apr 9;15(5):867-71
- 11- Potvin S. et al., Regions-of-interest analyses of frontal, temporal and sub-cortical grey and white matter in schizophrenia, *CNS Spectrums*. (soumis)
- 12- Dollfus S et al., Apport de l'imagerie cérébrale dans la schizophrénie pour une meilleure compréhension des déficits cognitifs et de la physiopathologie de cette affection, *Encyclopédie Médicale Chirurgicale*, 2007, Elsevier-Masson, p1-17
- 13- Ha TH et al., Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations, *Psychiatry Research*. 2004; 132(3):251-60
- 14- Kindermann SS. et al., Review of Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia, *Schizophrenia Research*. 27 (1997) 143-156.
- 15- Artiges E., et al., Altered hemispheric functional dominance during word génération in négative schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*. 2000a, 26 :711-723.

- 16- Martinot JL, Imagerie Cérébrale en Psychiatrie, Revue Française des Affaires Sociales, no1-2004, p33-55
- 17- Fusar-Poli P. et al., Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis : A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and behavioural Reviews. 31 (2007) 465-484
- 18- Perlstein WM. et al., Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia, American Journal of Psychiatry. 2001 July; 158(7):1005-1013
- 19- Lennox BR. et al., The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia, Psychiatry Research. 2000 Nov 20;100(1):13-20
- 20- Ait Bentaleb L. et al., Cerebral Activity Associated with Auditory Verbal Hallucinations : A functional resonance imaging single case study, Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2003 May;28(3):217-8
- 21- Scherk H. et al., Effects of Antipsychotics on Brain Structure, Current Opinion in Psychiatry. 2006, 19:145-150
- 22- Wang et al., Effects of Antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of adult rat. Neuropsychopharmacology, 2004 ;29 :1230-1238.
- 23- Angelucci F et al., Effects of chronic olanzapine treatment on nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the brain. European Neuropsychopharmacology, 2005 ; 15 :311-317
- 24- Bromet EJ. Et al., Epidemiology and Natural History of Schizophrenia. Biological Psychiatry 46:871-881
- 25- Saha S. et al., A systematic review of the prevalence of schizophrenia, Schizophrenia Research. 2008 Jul;102(1-3):1-18. Epub 2008 Jun 2

- 26- March D. et al., Psychosis and place, *Epidemiologic Reviews*. 2008;30:84-100.
Epub 2008 Jul 30
- 27- Welham J. et al., The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies, *Schizophrenia Bulletin*, 2008 Jul 24. [Epub ahead of print].
- 28- Braff DL. et al., Advances in endophenotyping schizophrenia, *World Psychiatry*. 2008;7:11-18.
- 29- Weinberger DR. et al., Familial aspects of CT scan abnormalities in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research*. 1981 Feb;4(1):65-71
- 30- Boos H. et al., Brain Volumes in Relatives of Patients with Schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*. 2007 March. Vol. 64, 297-304.
- 31- Jeppesen P, et al., The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis, *Psychological Medicine*. 2008 Aug;38(8):1157-66.
- 32- Khorram et al., Reduced Thalamic Volume in Patients with Chronic Schizophrenia After Switching from typical antipsychotic Medications to Olanzapine, *American Journal of Psychiatry*, 2006 November, 163:11.
- 33- Arango et al., The relationship of Clozapine and Haloperidol Treatment Response to Prefrontal, Hippocampal, and Caudate Volumes, *American Journal of Psychiatry*. 2003 August, 160:8
- 34- Lang et al. Reduced basal Ganglia Volumes after Switching to Olanzapine in Chronically Treated Patients with Schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*. 2004 October. 161:10.
- 35- McClure RK. et al., Absence of regional brain volume change in schizophrenia associated with short-term atypical treatment, *Schizophrenia Research*. 98 (2008) 29-39.

- 36- Garver DL. et al., Cerebral Cortical Gray Expansion Associated with Two Second-Generation Antipsychotics, *Biological Psychiatry*. 2005; 58;62-66.
- 37- Stip E. et al., Increased Grey Matter Densities in Schizophrenia Patients with Negative Symptoms after Treatment with Quetiapine: a Voxel-Based Morphometry Study, *International Clinical Psychopharmacology*. 2009, 24:34-41.
- 38- McClure RK. et al., Regional Change in Brain Morphometry in Schizophrenia associated with Antipsychotic Treatment, *Psychiatry Research:Neuroimaging* 148 (2006) 121-132.
- 39- Lieberman JA. et al., Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis, *Archives of General Psychiatry*. 2005 April Vol. 62, 361-370.
- 40- Girgis RR. et al., Risperidone in First-Episode Psychosis: A longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study, *Schizophrenia Research*. 82 (2006) 89-94.
- 41- Nopoulos PC. et al., An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry, *Biological Psychiatry*. 2001 Jan 1;49(1):13-9.

1.1.8. Traitement de la schizophrénie.

Il n'existe actuellement aucune façon efficace de prévenir ou de guérir la schizophrénie. Cela dit, l'arrivée des antipsychotiques dans la pharmacopée psychiatrique, au cours des années 1950 a permis d'offrir un soulagement en permettant un certain contrôle des symptômes, surtout « positifs », notamment les idées délirantes ou les hallucinations.

1.1.8.1. Antipsychotiques.

1.1.8.1.1 Antipsychotiques typiques.

Depuis la découverte du premier antipsychotique, la chlorpromazine, cette classe de médication occupe une place centrale dans le traitement de la schizophrénie. La propriété de base des médications antipsychotiques est leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D₂. Les antipsychotiques typiques, dits de première génération, ont été développés les premiers, comptant des molécules telles que la chlorpromazine, l'halopéridol et la fluphenazine. Bien que ce soit l'effet antagoniste plus spécifiquement au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique, que l'on recherche dans le traitement des symptômes positifs (délires, hallucinations) de la schizophrénie, ces antipsychotiques typiques, vu leur manque de spécificité au niveau de leur action antagoniste vont aussi bloquer les voies dopaminergiques mésocorticale, nigrostriée et tubéroinfundibulaire, causant ainsi des effets secondaires multiples.

Le blocage dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale, où la dopamine est déjà déficitaire, peut aggraver les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

De plus, lorsque les récepteurs D₂ sont bloqués dans la voie dopaminergique nigrostriée, on peut voir l'apparition de troubles du mouvement qui, puisque cette voie fait partie du système nerveux extrapyramidal, portent le nom de « symptômes extrapyramidaux ». Le blocage chronique des récepteurs dopaminergiques de la voie

nigrostriée induit des modifications au sein de ces récepteurs pouvant produire un trouble de mouvement hyperkinétique, la « dyskinésie tardive ». Il est évalué qu'environ 5% des patients traités avec des antipsychotiques typiques développent une dyskinésie tardive chaque année.

Les récepteurs D₂ se retrouvent aussi au niveau de la voie tubéroinfundibulaire, où la dopamine joue un rôle inhibiteur au niveau des cellules lactotrophes hypophysaires. Le blocage du récepteur D₂ à ce niveau est associé à une hypersécrétion de la prolactine, l'hyperprolactinémie. L'hyperprolactinémie peut entraîner, chez les femmes, une galactorrhée et une aménorrhée, associées à des problèmes de fertilité et à une déminéralisation précoce des os, et, chez les hommes, des troubles sexuels et de la gynécomastie.

1.1.8.1.2. Antipsychotiques atypiques.

Les plus récentes années ont vu l'arrivée d'une seconde génération d'antipsychotiques, dits atypiques, comptant notamment la quetiapine, la risperidone, la clozapine et l'olanzapine. Le premier antipsychotique atypique à être développé était la clozapine, dans les années 1960, avec lequel peu de symptômes extrapyramidaux était associé, ce qui lui a valu le nom d' « atypique ». La clozapine a, par la suite, été retirée du marché lorsque son risque associé d'agranulocytose a été découvert, puis réintroduite au cours des années 1980 devant son efficacité accrue devant les tableaux psychotiques résistants et sa qualité protectrice au niveau des effets secondaires de type troubles du mouvement.

Ainsi, les antipsychotiques atypiques, tout en demeurant des antagonistes D_2 , présentent la spécificité d'être aussi des antagonistes sérotoninergiques. Chacun des antipsychotiques atypiques a un profil de liaison différent aux récepteurs, mais la plupart d'entre eux présentent une affinité plus grande pour les récepteurs sérotoninergique ($5HT_2$) que pour les récepteurs dopaminergiques (D_2). La théorie de l'« antagonisme sérotonine-dopamine », mise de l'avant déjà en 1989 par Meltzer¹³, suggère d'ailleurs que, plus l'affinité d'un médicament est grande pour le récepteur sérotoninergique $5-HT_{2A}$, comparativement à son affinité pour le récepteur dopaminergique D_2 , plus son « atypie » est grande.

Spécifiquement, les récepteurs $5-HT_{2A}$ contribuent à la régulation de la relâche dopaminergique et glutamatergique et l'antagonisme $5-HT_{2A}$ a été associé aux effets thérapeutiques tant au niveau des symptômes positifs (notamment les hallucinations) qu'aux potentielles améliorations au niveau des symptômes négatifs et cognitifs [16]¹⁴. Le risque de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésie tardive se retrouve aussi diminué alors que les antipsychotiques atypiques combinent leur effet au niveau du récepteur $5-HT_{2A}$, qui inhibe l'effet dopaminergique au niveau du striatum, à leur constante de dissociation plus grande au niveau du récepteur D_2 , les amenant à se dissocier plus rapidement des récepteurs D_2 striataux que les antipsychotiques typiques. De plus, le récepteur $5-HT_{2A}$ a un effet opposé à celui du récepteur D_2 au niveau des cellules lactotrophes produisant la prolactine, se traduisant par un effet protecteur au niveau de l'hyperprolactinémie, qui est nettement moins associé aux antipsychotiques atypiques qu'aux antipsychotiques typiques. Seul la risperidone, à des doses élevées, présentent des risques comparables à ceux des antipsychotiques

typiques, d'induire des effets secondaires de type extrapyramidaux ou hyperprolactinémie.

En bref, les profils pharmacologiques spécifiques des nouveaux antipsychotiques atypiques ont été associés avec des atouts non négligeables au niveau des effets bénéfiques, mais aussi au niveau des effets secondaires. Cela dit, les dernières années ont été marquées par l'apparition d'une littérature imposante associant ces nouveaux antipsychotiques à des effets secondaires métaboliques significatifs, que nous allons discuter dans une section subséquente.

1.1.8.1.3. Antipsychotiques et neuroimagerie.

Une revue de littérature a été effectuée quant aux liens entre les antipsychotiques et les structures cérébrales et se retrouve incluse dans le premier article mentionné plus haut : *Neuroimagerie et Schizophrénie*.

Cela dit, depuis la publication de cette revue de littérature, plusieurs autres articles ont été publiés, notamment un texte de synthèse qui compile l'ensemble de ces récentes publications [17]¹⁵. Les auteurs y décrivent différents travaux de recherche ayant démontré des réductions de la taille du cerveau chez les patients déjà lors du premier épisode psychotique, réductions qui progresseraient d'une part avec l'évolution de la maladie, d'autre part comme résultats de la prise prolongée d'antipsychotiques. Il demeurerait difficile de mesurer un effet linéaire de la prise de la médication sur les structures cérébrales, mais, cela dit, des études, notamment animales, auraient situé des pertes de matière grise, notamment dans les lobes

frontaux et pariétaux. De plus, il est difficile de tirer des conclusions quant à la signification clinique des changements anatomiques associés à la prise d'antipsychotiques, vu la petite quantité d'études et le faible nombre de patients dans chacune d'elles.

1.1.8.1.4. Impact du traitement antipsychotique.

L'impact du traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes peut se décrire, de manière très générale, ainsi : un tiers des patients présentent un bon contrôle de leur symptômes et reprennent un niveau relativement normal de fonctionnement, un tiers des patients gagnent une rémission partielle avec des gains significatifs au niveau des symptômes cliniques mais quelques rechutes associées à une vulnérabilité accrue, et un dernier tiers des patients ne présenteront que peu d'améliorations avec le traitement, feront de nombreuses rechutes qui nécessiteront des hospitalisations répétées [18].

Trois types de facteurs liés au succès (ou à l'échec) d'un traitement de la schizophrénie ont été identifiés [19], soient les facteurs liés au médicament comme tel, les facteurs liés au patient et les facteurs liés à l'environnement. Dans les facteurs associés au médicament, on mentionne la durée de la prise de la molécule comme un enjeu central dans le succès de la pharmacothérapie. Ainsi, il est démontré que les raisons menant à l'arrêt/changement d'une médication sont, soit le manque d'efficacité clinique, soit l'intolérance du patient, dans un contexte de d'effets secondaires incommodants. De plus, on note l'observance du traitement par le patient comme déterminante en ce qui concerne les facteurs liés au patient. Aussi,

en tête de liste parmi les conditions pouvant réduire l'observance médicamenteuse, on retrouve la présence précoce et persistance d'effets indésirables.

Nous savons donc à quel point la présence d'effets secondaires influence de manière importante la manière et le fait que les patients prennent ou non leur médication.

Les symptômes extrapyramidaux, ont longtemps été ce que l'on considérait comme les effets indésirables les plus incommodes chez les patients prenant des antipsychotiques. Cela dit, depuis l'introduction des « nouveaux » antipsychotiques atypiques, présentant moins d'effets extrapyramidaux, on a pu observer l'essor de nouveaux effets secondaires, dont le gain de poids, qui influence assurément l'observance médicamenteuse, en plus d'être associé à une significative morbidité, qui inclut le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires. Les mécanismes associés à ces changements métaboliques demeurent à ce jour méconnus. Nous discuterons davantage ce type d'effets secondaires dans la section **1.3.**

1.1.8.1.5. Olanzapine.

Le mécanisme d'action de l'olanzapine, tel qu'on l'établit aujourd'hui est complexe en ce qu'il s'agit d'un antipsychotique atypique [20]. Ainsi, l'olanzapine est un antagoniste efficace, non seulement du récepteur dopaminergique D_2 , mais aussi des récepteurs dopaminergiques D_1 et D_4 , en plus d'être un antagoniste sérotoninergique (5-HT_{2A} , 5HT_{2C}), muscarinique (M_1 - M_5), adrénérgique (α_1) et histaminique (H_1).

85% de l'olanzapine est absorbé par la voie gastro-intestinale et 40 % de la dose est inactivée lors du premier passage hépatique. Les concentrations maximales de la médication sont atteintes à l'intérieur de 6 heures et sa demi-vie est estimée à 30 heures, ce qui en fait une molécule dont la prise, sur une base d'une fois par jour, est suffisante.

L'efficacité de l'olanzapine a été démontrée dans plusieurs études, notamment l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial Intervention Effectiveness*) où cette molécule est arrivée en tête de liste à ce niveau, tel qu'objectivé via le temps écoulé jusqu'à l'arrêt de la médication (*time to discontinuation*) [21], mais aussi au niveau des effets secondaires de type métabolique (gain de poids, intolérance au glucose et dyslipidémie). Ce dernier énoncé représente un enjeu clinique majeur dont auquel nous reviendrons dans la section 1.3.

1.2. Régulation de l'appétit et de la prise de poids.

Les mécanismes de régulation de l'appétit sont nombreux et complexes. Dans le contexte de la présente étude, s'intéressant aux mécanismes des effets métaboliques chez les antipsychotiques atypiques, en particulier l'olanzapine, nous survolerons d'abord l'état des connaissances actuelles pour ce qui est des neurotransmetteurs impliqués dans ces mécanismes. Par la suite, nous nous intéresserons à deux hormones aux rôles importants dans la régulation de l'appétit, et dont les dérèglements en lien avec la prise d'antipsychotiques seraient vraisemblablement impliqués dans l'émergence d'effets secondaires de type métabolique.

1.2.1. Neurotransmetteurs en cause.

1.2.1.1. Dopamine.

La dopamine, via sa voie mésolimbique, serait impliquée dans les aspects de « récompense » associés à la prise alimentaire [22]. Cela dit, les actions dopaminergiques associées aux noyaux dorsomédian et arqué de l'hypothalamus auraient plutôt un rôle dans l'inhibition de l'alimentation. Une interaction entre la leptine, une hormone impliquée dans la régulation énergétique, discutée plus loin dans ce texte, et la dopamine a aussi été décrite alors que la leptine inhiberait la relâche de dopamine dans l'hypothalamus. Les concentrations synaptiques de dopamine sont aussi affectées par le diabète mal contrôlé, qui induirait une augmentation de la dopamine synaptique, laissant suggérer un effet d'une signalisation insulinique dans le système nerveux central.

Un lien entre la dopamine et l'obésité est donc particulièrement intéressant dans le contexte où les antipsychotiques sont de puissants antagonistes dopaminergiques. Entre autres, une étude publiée en 2001 [23] a démontré qu'il y avait une disponibilité diminuée des récepteurs dopaminergiques D₂ chez les personnes obèses versus les contrôles, et que les mesures de récepteurs D₂ se corrélaient négativement avec les mesures d'indice de masse corporelle (IMC). Cela dit, ces données demeurent difficilement transposables à la question du gain de poids avec les antipsychotiques atypiques, alors que ces derniers causent un gain de poids dont l'ampleur n'était pas observée avec des antipsychotiques typiques, dont le mécanisme d'action est plus spécifiquement antidopaminergique.

1.2.1.2. Sérotonine.

Le système sérotoninergique comprend des corps de cellules du tronc cérébral caudal, incluant les noyaux du raphé dorsal qui projettent à travers le cerveau, et est la cible principale de plusieurs médicaments à l'action centrale, qui ont été développés dans des traitements contre l'obésité. Ces médicaments augmentent la signalisation du récepteur sérotoninergique et suppriment la prise alimentaire et, inversement, des antagonistes sérotoninergiques auraient été associés à l'augmentation de l'alimentation [24]. Le sous-type 5HT_{2C} a été identifié comme étant impliqué dans ce processus alors que le « knockout » de ce récepteur augmentait la prise alimentaire et le poids corporel. Le maintien d'une homéostasie énergétique paraît donc requérir un système sérotoninergique intact.

Il a aussi été démontré que la leptine, l'hormone aux effets anorexigènes décrits et dont nous reparlerons plus bas, augmentait le « turnover » de la sérotonine, ce qui pourrait suggérer qu'une partie des effets anorexigènes de la leptine serait médiée par la signalisation sérotoninergique. Cela dit, l'effet de la leptine demeure intact en l'absence du récepteur 5HT_{2C}, suggérant que la réduction de la prise alimentaire associé à la leptine n'est pas fonction de la signalisation liée à ce sous-type de récepteurs.

Ainsi, l'importance de la sérotonine doit aussi être considérée dans le contexte du gain de poids, plus spécifiquement associé aux antipsychotiques atypiques qu'aux

antipsychotiques typiques, dont les profils pharmacologiques diffèrent de par leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques.

1.2.1.3. Norépinephrine.

La norépinephrine est synthétisée dans des régions du tronc cérébral comme le complexe vagal dorsal et le locus cereleus. Ces régions projettent de manière caudale, vers la moelle épinière et de manière rostrale, vers l'hypothalamus, le thalamus et le cortex. Dans certains de ces neurones, notamment ceux qui projettent vers le noyau paraventriculaire, la norépinephrine est colocalisée avec le neuropeptide Y [25], dont les effets anaboliques associés à l'obésité sont connus. Aussi, comme avec le NPY, l'injection de noradrénaline dans le noyau paraventriculaire est associée à une augmentation franche de la prise alimentaire menant, si répétée, à un gain de poids. Il a été décrit que la leptine inhiberait la relâche de la norépinephrine au niveau du noyau paraventriculaire [26] et donc qu'une déficience en leptine pourrait induire une augmentation de norépinephrine qui aurait donc un effet anabolique dans le contrôle de l'homéostasie énergétique par le système nerveux central [27].

1.2.1.4. Histamine.

Les neurones histaminergiques sont situés dans le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur et ont des axones se projetant à travers l'ensemble du cerveau, particulièrement au niveau de l'hypothalamus, qui a un rôle fondamental dans le contrôle et la régulation de la prise alimentaire. Le récepteur H₁ est

particulièrement ciblé alors qu'il a été démontré que l'application intracérébroventriculaire d'un agoniste H₁ était associée à une suppression de la prise alimentaire alors qu'un antagonisme histaminergique au niveau hypothalamique était associé à une augmentation de l'alimentation. Le récepteur H₃ aurait aussi un rôle à jouer dans la prise alimentaire alors qu'il a été notamment démontré que l'antagonisme du récepteur H₃ dans l'hypothalamus était associé avec une diminution de la prise alimentaire et avec l'induction de la perte de poids dans des modèles animaux [28].

Le rôle de l'histamine dans la prise de poids associée aux antipsychotiques a été démontré alors que des méta-analyse [29] ont trouvé des corrélations entre l'affinité de l'antipsychotique pour le récepteur H₁ et le gain de poids. Une étude [30] aurait d'ailleurs démontré une corrélation plus grande pour le gain de poids avec le blocage de l'histamine versus celui des 5HT_{2C} pour ce est des effets secondaires des antipsychotiques.

1.2.2. Hormones en cause.

1.2.2.1. Leptine.

La leptine est une hormone qui est synthétisée et relâchée par les adipocytes afin de contrôler les apports énergétiques et réguler le poids corporel [31]. Le niveau de leptine circulant augmente de manière exponentielle avec l'augmentation de la masse adipeuse. Les niveaux de leptine reflètent non seulement les niveaux de gras « entreposé » dans l'organisme, mais aussi le déséquilibre énergétique. En effet, il

semble que les niveaux de leptine diminuent avec le jeûne prolongé alors qu'ils augmentent dans des contextes de suralimentation. La composition de la diète ainsi que des facteurs hormonaux vont aussi influencer les niveaux de leptine. Des niveaux d'insuline supra-physiologiques vont augmenter les niveaux de leptine, que le tabagisme diminuerait. Les glucocorticoïdes ont aussi été associés à des augmentations de niveaux de leptine. Il est à noter que, même après un ajustement pour la masse adipeuse, les femmes présenteraient des niveaux de leptine supérieurs à ceux des hommes, ce qui serait associé, d'une part avec la distribution différente des gras corporels, mais aussi avec l'effet des hormones, alors que les œstrogène et progestérone augmenteraient les niveaux de leptine, que les androgènes diminueraient.

Des études plus récentes ont aussi démontré que la leptine était aussi produite, en petite quantité, par l'estomac et que cette source de leptine serait modulée par la prise alimentaire immédiatement suivant un jeûne [32]. Ceci suggérerait que la leptine serait associée, non seulement à la régulation énergétique à long terme via la production des adipocytes, mais aussi à la régulation énergétique à court terme via la production par l'estomac.

La leptine agit en activant des récepteurs spécifiques à la leptine (une forme longue et plusieurs formes courtes), qui se retrouvent dans plusieurs régions du cerveau, notamment l'hypothalamus, le cervelet, le cortex, l'hippocampe, le thalamus, le plexus choroïde et l'endothélium capillaire [33]. Le récepteur à la leptine long active un transducteur de signal et activateur de la transcription qui module l'expression de plusieurs neuropeptides hypothalamiques. Plusieurs de ces neuropeptides sont

connus. Notamment, le neuropeptide Y, dans le noyau arqué, va influencer l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadien, la thyrotropine et le CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) dans le noyau paraventriculaire, qui vont influencer respectivement les axes thyroïdien et surrénalien. D'autres cibles pour la leptine au niveau de l'hypothalamus sont les neuropeptides régulant l'appétit comme l'hormone stimulant les mélanocytes et son antagoniste compétitif la protéine *agouti-related*, de même que la pro-opio-mélanocortine [34]. Cela dit, il semblerait que les voies d'action de la leptine seraient indépendantes des voies sérotoninergiques.

Des récepteurs de la leptine seraient aussi exprimés dans les tissus périphériques, notamment les poumons, les reins, le foie, le pancréas, les surrénales, les ovaires, les cellules souches hématopoïétiques et les muscles squelettiques. Cette diversité dans les lieux d'expression du récepteur de la leptine suggère un rôle physiologique qui dépasse celui d'un facteur de satiété. Cela dit, l'ensemble des effets découlant de l'activation de ces récepteurs périphériques de la leptine n'a pas encore été complètement clarifié.

Cela dit, il apparaît que les récepteurs rénaux de la leptine soient responsables de son élimination et que les récepteurs présents au niveau de l'endothélium capillaire cérébral et du plexus choroïde soient responsables du transport de la leptine de la circulation sanguine vers l'intersticium cérébral et le liquide céphalorachidien. Il y aurait un seuil à partir duquel les augmentations de la leptine sérique ne se traduiraient plus par une augmentation des niveaux de leptine dans le liquide céphalorachidien ou le cerveau, ce qui pourrait être associé avec une résistance à la leptine et à l'obésité.

Des récepteurs à la leptine ont aussi été retrouvés au niveau de l'hippocampe [35], où des changements induits par la leptine au niveau de la morphologie dendritique ont été rapportés [36]. Une étude récente a d'ailleurs démontré que l'administration de la leptine était associée avec des diminutions des protéines kinase b dans les régions hippocampiques et cérébelleuses [37].

Il a aussi récemment été rapporté que la leptine serait impliquée dans les mécanismes de la récompense alors qu'elle aurait une action directe sur les voies dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale. Ainsi, les niveaux sériques de dopamine, de même que la relâche de dopamine suite à une stimulation électrique, seraient réduits par un état de déficit en leptine [38].

1.2.2.1.1. Leptine et hypertension artérielle/diabète mellitus.

À court terme, la leptine aurait un effet diurétique épargnant le potassium, mais il apparaît qu'à long terme, la leptine augmente le turnover de norépinephrine et l'activité sympathique chez les rongeurs et les humains. Ceci a été associé avec une augmentation de la pression artérielle chez les rongeurs, phénomène qui n'a pas encore été démontré chez les humains [39]. Quant au lien entre les taux de leptine et la prévalence de diabète mellitus, bien qu'il ait été démontré que de hauts niveaux de leptine étaient associés avec davantage de résistance à l'insuline [40], [41], une autre étude n'aurait établi aucune différence entre des patients diabétiques et des patients contrôles quant à leurs taux de leptine.

1.2.2.1.2. Leptine et troubles alimentaires.

Les niveaux de leptine chez les patients souffrant d'anorexie, de bulimie, de troubles alimentaires non spécifiés et de dépression sont semblables à ceux de personnes contrôles qui auraient des index de masse corporelle similaires [42]. Il a cependant été démontré que les patients anorexiques auraient un plus grand niveau de transport de leptine dans le liquide céphalorachidien, pour des concentrations sériques de leptine plus basses [43]. Par ailleurs, les niveaux de leptine plus bas des athlètes de haut niveau et des patients souffrant d'anorexie sont étroitement associés avec des anomalies endocriniennes, notamment l'aménorrhée.

1.2.2.1.3. Leptine et addictions.

Des études ont démontré que les niveaux plasmatiques de leptine tendaient à augmenter lorsqu'une personne faisait une consommation chronique d'alcool [44], et se normalisaient lors de l'arrêt de la consommation et de l'abstinence. De plus, des études cliniques démontrent que de hauts taux de leptine seraient associés avec une augmentation de la sensation de craving ainsi qu'avec le risque de rechute chez les patients dépendants à l'alcool. Il est stipulé que ce rôle de la leptine serait médié via, d'une part, son effet modulateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi que, d'autre part, sur la régulation de l'ARNm de la pro-opio-mélanocortine dans l'hypothalamus médiobasal, deux mécanismes impliqués dans le craving alcoolique. Par ailleurs, de bas taux de leptine ont été associés à une diminution des effets comportementaux associés aux amphétamines dans des modèles animaux, ce qui serait médié par l'impact de la leptine sur l'aire tegmentaire ventrale et les voies dopaminergiques, tel que mentionné précédemment.

1.2.2.1.4. Leptine et troubles de l'humeur.

La leptine aurait aussi une implication au niveau de l'humeur. Dans des modèles animaux de dépression (par exemple l'épreuve de la nage forcée ou « forced swimming test »), des niveaux accrus de leptine ont été associés à des effets antidépresseurs via notamment des effets trophiques au niveau hippocampique [45]. De plus, des résultats similaires ont été retrouvés en comparant l'effet aigu de la leptine à celui de la fluoxétine (un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) dans les modèles animaux de dépression et des résultats supérieurs ont été retrouvés en comparant la leptine à la fluoxétine au niveau d'une modèle animal d'anxiété (le labyrinthe en croix élevé ou « elevated plus maze »), suggérant des propriétés autant antidépressives qu'anxiolytiques à la leptine [46].

1.2.2.1.5. Leptine et antipsychotiques.

Dans l'effort de compréhension des mécanismes par lesquels les antipsychotiques pouvaient induire un gain de poids chez les patients qui sont traités avec ces molécules, une attention particulière a été portée aux changements de la leptine associés à de tels traitements. Une revue de Sentissi et coll. s'est intéressée à ce sujet [47] et a compilé les résultats de 22 études effectuées auprès de patients souffrant de schizophrénie/trouble schizoaffectif, qui avaient surtout été traités avec de l'olanzapine ou de la clozapine. Bien que les résultats de cette revue divergent, les auteurs retiennent globalement qu'une augmentation de la leptine serait associée

avec la prise de ces antipsychotiques. Il a d'ailleurs été rapporté que cette augmentation débiterait déjà quelques heures après l'introduction de l'antipsychotique atypique olanzapine [48]. Les liens entre le gain pondéral et les variations de leptine n'ont pas été analysés systématiquement, mais plusieurs articles ont rapporté les élévations de leptine comme associées directement avec la prise de poids, dont elles ne seraient que la conséquence selon certains auteurs [49].

1.2.2.2. Ghreline.

La ghreline est une hormone peptidique qui a été isolée initialement dans l'estomac, mais qui a été retrouvée dans plusieurs autres tissus, comme le tube digestif, le pancréas, l'ovaire et le cortex surrénalien [50], [51]. Dans le cerveau, des neurones produisant de la ghreline ont été identifiés dans l'hypophyse, dans le noyau arqué de l'hypothalamus ainsi que dans des neurones adjacents au troisième ventricule entre les noyaux hypothalamiques dorsal, ventral, paraventriculaire et arqué. La sécrétion de la ghreline est régulée par l'alimentation. Sa concentration augmente durant les périodes de jeûne et diminue après les repas [52]. L'augmentation de la ghreline pourrait jouer un rôle dans l'initiation des repas [53]. Les niveaux de ghreline ont été corrélés négativement avec l'indice de masse corporelle (IMC) et ont été trouvés élevés chez les gens minces et bas chez les gens obèses [54]. La ghreline est un ligand endogène pour le récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance, ce qui signifie qu'elle stimule la relâche de l'hormone de croissance. Il est actuellement évalué que la ghreline favorise la relâche de l'hormone de croissance en stimulant directement l'hypophyse, d'une manière dose dépendante. La ghreline stimule aussi l'expression du neuropeptide NPY et la protéine « agouti-related », des molécules

stimulant l'appétit dans le noyau arqué de l'hypothalamus [55]. Des neurones contenant de la ghreline moduleraient aussi l'activité de la proopiomélanocortine (POMC) dans le noyau arqué, ce qui mènerait à une diminution des peptides mélanocortines et une augmentation de la prise alimentaire. De plus, lorsque la ghreline est administrée dans l'aire ventrotemporale, elle est associée à une augmentation de l'activité locomotrice et des niveaux de dopamine dans le noyau accumbens.

1.2.2.2.1. Ghreline et hypertension artérielle/diabète mellitus.

Une étude [56] s'est intéressée aux liens entre les niveaux de ghreline et les problématiques d'hypertension artérielle et de diabète mellitus. Elle a démontré une différence significative dans la prévalence du diabète de type II entre les groupes d'individus séparés selon leur taux de ghreline, alors que la prévalence la plus élevée se retrouvait chez les sujets avec le taux de ghreline le plus bas. Cette différence significative se maintiendrait indépendamment de l'indice de masse corporelle, de l'âge ou du sexe des sujets. Cette étude a aussi rapporté des associations significatives entre de bas taux de ghreline et de hautes pressions systolique et diastolique chez les patients hypertendus. Un faible taux de ghreline était aussi associé de manière significative avec la prévalence de l'hypertension.

1.2.2.2.2. Ghreline et troubles alimentaires.

Une revue récente s'est intéressée aux niveaux de ghreline chez les individus souffrant de troubles alimentaires [57]. Cette revue relève que les patients souffrant

de tous types de troubles alimentaires présenteraient des augmentations de leur niveau de base de ghreline comparativement aux contrôles sains, et que cette tendance serait davantage marquée chez les sujets souffrant d'anorexie mentale. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été démontrée chez les patients souffrant d'un trouble alimentaire comparativement aux sujets sains pour ce qui est de la relâche de ghreline suite à un repas.

1.2.2.2.3. Ghreline et troubles de l'humeur.

L'impact de la ghreline au niveau de l'humeur a été évalué dans plusieurs études faisant appel à des modèles animaux de dépression ou d'anxiété. L'administration centrale et périphérique de la ghreline a initialement été associée à une augmentation des comportements anxiogéniques chez les rongeurs, possiblement via des augmentations secondaires de la corticostérone sérique [58], mais d'autres études ont par la suite plutôt démontré des effets anxiolytiques et antidépressifs associés aux taux élevés de ghreline, qui pourraient être secondaires à l'activation de neurones hypothalamiques contenant de l'orexine, une autre hormone peptidique agissant au niveau du système nerveux central et dont les mécanismes principaux impliquent la stimulation de l'appétit et de l'état d'éveil [59].

1.2.2.2.4. Ghreline et antipsychotiques.

Les liens entre les variations des taux de ghreline et la prise d'antipsychotiques ont aussi été étudiés à travers plusieurs études. Une étude chez des patients schizophrènes traités avec de l'olanzapine sur 24 semaines a rapporté une diminution

significative de la ghreline, dont les niveaux présentaient une corrélation négative avec les concentrations plasmatiques de leptine, ainsi qu'avec le poids et l'indice de masse corporelle [60]. La revue de Sentissi, mentionnée plus haut, a rapporté une évolution biphasique des niveaux de ghreline, qui diminueraient dans les phases précoces de traitement, pour ensuite augmenter. 2 études ayant analysé les niveaux de ghreline de patients traités au long cours (> 1 an) avec un antipsychotique atypique (clozapine, risperidone, olanzapine ou quetiapine) présentaient des niveaux de ghreline, de même que des IMC significativement augmentés [61], [62].

1.2.2.3. Leptine, ghreline et neuroimagerie.

Il a été démontré que les patients obèses présentaient des réductions de la matière grise dans plusieurs régions cérébrales, notamment impliquées dans la régulation du goût (operculum inférieur frontal et gyrus post-central), la récompense (putamen) et les processus comportementaux (gyrus frontal moyen) [63].

Des concentrations de leptine plasmatique ont été retrouvées comme corrélées positivement avec les volumes de matière grise au niveau du cervelet gauche et le gyrus temporal inférieur gauche, et corrélées négativement avec les volumes de matière grise de l'operculum frontal inférieur gauche, du gyrus post-central gauche et le putamen droit, après ajustements pour le sexe, le pourcentage de gras corporel, l'âge, les concentrations plasmatiques d'insuline à jeun et le volume de matière grise globale [64]. Ainsi, ces derniers résultats correspondent à ceux qui ont été rapportés par l'étude s'intéressant à l'obésité, ce qui suggère le lien entre la morphologie cérébrale et les mécanismes physiologiques en lien avec l'adiposité.

Certaines hypothèses ont été proposées pour expliquer la baisse de volume de matière grise en lien avec des taux plus hauts de leptine. Ainsi, il a été évoqué que la leptine, inhibant l'expression du NPY, se retrouvait à inhiber son effet sur la promotion de la différenciation cellulaire. De plus, il a été suggéré aussi, vu l'association entre l'augmentation des taux de leptine et ceux de glucocorticoïdes, dont de hauts niveaux ont été liés avec l'atrophie cérébrale, que les corrélations négatives entre la leptine et les volumes de matière grise, pourraient être médiées par le cortisol.

Par ailleurs, une étude en imagerie ayant été conduite auprès de patients souffrant de déficits génétiques en leptine, avant et après qu'ils soient supplémentés en leptine, a démontré que des augmentations de la densité de la matière grise apparaissaient au niveau notamment du cingulé antérieur, du lobule pariétal inférieur et du cervelet en plus de la perte importante de masse adipeuse [65]. Cette étude suggère donc aussi l'effet de la leptine sur les structures cérébrales.

1.3. Antipsychotiques et effets secondaires métaboliques : dysrégulation de l'appétit et prise de poids.

Bien qu'incontournables dans le traitement et la prise en charge des troubles psychotiques comme la schizophrénie, les antipsychotiques doivent être prescrits avec précautions dans le contexte de leur risque d'effets secondaires, notamment métaboliques, décrit surtout pour les antipsychotiques atypiques, mais présent aussi

pour les antipsychotiques typiques qui sont aussi associés à des effets secondaires métaboliques significatifs mais moins marqués que celui de plusieurs atypiques [66].

De plus, les patients schizophrènes, indépendamment de la prise d'antipsychotiques, pourraient avoir une prédisposition aux problématiques métaboliques, comme l'intolérance au glucose ou la résistance à l'insuline. Ceci représenterait un facteur de vulnérabilité accru précédant le traitement antipsychotique, augmentant le risque de développer un trouble métabolique [67].

Les antipsychotiques atypiques sont associés à des risques accrus de gain de poids, mais aussi d'intolérance au glucose et de dyslipidémie selon des ordres de grandeur détaillés dans le tableau I (adapté de [68], combinant les recommandations issues de consensus d'experts, de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, et de l'étude CATIE). Notons que la FDA américaine a posé un avertissement pour risque de diabète accru avec l'usage de tous les antipsychotiques atypiques.

Tableau I: Antipsychotiques atypiques et risque de gain de poids et de dyslipidémie/diabète

Antipsychotiques	Risque de gain de poids	Risque de dyslipidémie/diabète
Clozapine	+++	Risque définitif (consensus d'experts)
Olanzapine	+++	Risque définitif (CATIE)
Risperidone	++	Intermédiaire (CATIE)
Quetiapine	++	Risque définitif (CATIE)
Ziprasidone	+/-	Risque faible (CATIE)
Aripiprazole	+/-	+/- Données limitées (consensus d'experts)

Les mécanismes associés à ces effets secondaires métaboliques sont méconnus, mais impliquent vraisemblablement la dysrégulation de l'appétit, qui serait associé à l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs H₁ (histaminergiques), 5HT_{2c} (sérotoninergique), alpha-₁ (adrénergiques), mais aussi à l'impact combiné d'affinités

pour plusieurs autres neurotransmetteurs impliqués dans la prise alimentaire, notamment la sérotonine et la dopamine. Le tableau II décrit d'ailleurs les affinités relatives de chacun des antipsychotiques atypiques pour les divers neurotransmetteurs (adapté de [69]).

Tableau II: Affinités/effets relatifs des antipsychotiques sur différents récepteurs/neurotransmetteurs

Antipsychotique	D₂	5HT_{2A}	5HT_{2C}	H₁	Alpha₁	M₁
Antipsychotiques atypiques						
<i>Clozapine</i>	++	++++	++	++++	++	++++
<i>Olanzapine</i>	+++	+++	++++	++++	+++	++++
<i>Risperidone</i>	++++	+++++	+++++	+++	++++	+
<i>Quetiapine</i>	++	+++	+	+++	++++	++
<i>Ziprasidone</i>	++++	+++++	+++++	+++	+++	+++
<i>Aripiprazole</i>	+++++	++++	?	+++	+++	+/-
Antipsychotiques typiques						
<i>Haloperidol</i>	+++++	+++	-	+	+++	+

Affinité pour les récepteurs : +++++ = Très grande, ++++ = Grande, ++ = Modérée, + = Faible

L'implication de nombreux mécanismes endocriniens et métaboliques [70], comme la modification de la sensibilité à l'insuline, l'hyperprolactinémie, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ou les changements dans la sécrétion et l'activité d'hormones associées à la régulation de l'appétit et du poids, est évoqué pour expliquer ces mécanismes d'effets secondaires métaboliques.

L'étude de Bisson et coll. a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque associés au gain de poids secondaire à la prise d'antipsychotiques [71], notamment l'amélioration clinique, un faible IMC de base et la race autre que blanche.

1.3.1 Effets secondaires métaboliques et réponse clinique.

Tel que souligné par plusieurs études dont celle de Basson, un lien entre le gain de poids significatif chez les patients traités avec des antipsychotiques et la réponse thérapeutique chez ces patients a été décrit [72], [73], soulevant plusieurs hypothèses explicatives. Notamment, il a été soulevé qu'une plus grande amélioration des symptômes positifs pourrait être liée à une diminution de la dépense énergétique et à une augmentation de la nutrition chez les patients mieux compensés, ce qui amènerait une prise de poids. Aucun lien n'a toutefois pu être établi entre la prise de poids et les variations des symptômes positifs versus négatifs. De plus, il est apparu que nombre de patients ayant pris du poids rapportaient un appétit augmenté et une sensation de « craving » pour les glucides, des éléments s'éloignant des symptômes psychiatriques, compliquant la compréhension des liens entre les effets métaboliques et cliniques. D'autres études ont aussi rapporté des résultats selon lesquels l'augmentation de la concentration sérique de lipides (triglycérides et cholestérol total), plus que le gain de poids, était associée aux améliorations cliniques selon les variations des scores globaux au PANSS [74].

L'implication de l'effet histaminergique et de la sédation associée a aussi été évoquée, alors que plusieurs antipsychotiques atypiques ont une grande affinité pour le récepteur histaminiques H₁. Ainsi, il a été suggéré que la sédation seule, amenée par l'effet antihistaminique, influencerait le gain de poids, mais aucune association n'aurait pu être démontrée entre la prise de poids et les résultats à une échelle de sédation.

1.3.2. Impact du gain de poids chez les patients.

Un gain de poids important est associé à des risques augmentés de présenter des désordre métaboliques, notamment de l'intolérance au glucose, du diabète, ou des dyslipidémies, hypercholestérolémie ou hypertriglycémie, qui vont amener une vulnérabilité accrue face aux maladies cardiovasculaires. Le traitement antipsychotique, en ce qu'il augmente ces risques de maladie, amène des enjeux non négligeables au niveau de la santé des patients.

Par ailleurs, le gain de poids secondaire aux antipsychotiques peut aussi entraîner une certaine détresse psychologique et peut accentuer la baisse d'estime de soi et l'isolement social, qui sont déjà associés avec la schizophrénie.

La prise de poids associée avec la médication antipsychotique augmente aussi le risque de baisse d'observance, qui sera associée avec une hausse du risque de rechute et de ré-hospitalisation. Il apparaît que les patients obèses seraient trois fois plus à risque de cesser leur médication que les patients non obèses [75].

Dans notre société où les apparences occupent une place aussi importante, il va sans dire que les patients atteints de troubles de santé mentale et qui sont déjà souvent stigmatisés aux niveaux tant social que professionnel, ne risquent que de l'être davantage dans un contexte où ils devaient souffrir d'obésité importante.

Ainsi, un gain de poids induit par la prise d'antipsychotiques atypiques expose les patients à des risques tant au niveau de la santé physique que du bien-être psychologique.

1.3.3. Olanzapine et effets secondaires métaboliques.

Tel que décrit plus haut, l'olanzapine est un des antipsychotiques atypiques qui, avec la clozapine, a le plus été associé avec des effets secondaires métaboliques.

Les mécanismes précis en lien avec la prise de poids induite par l'olanzapine demeurent à ce jour méconnus. L'impact des neurotransmetteurs mentionnés dans la section 1.2 a été étudié, et des modèles animaux soulignent l'impact probablement central de l'action antagoniste sur le récepteur 5-HT_{2c} [76]. Bien que le gain de poids soit très répandu auprès de tous les patients traités avec l'olanzapine, il reste que des différences interindividuelles persistent quant à l'intensité du gain de poids si bien que l'impact de facteurs génétiques a été soulevé [77].

Dans l'étude de Bisson et coll., certains facteurs de risque du gain de poids secondaire à la prise d'olanzapine spécifiquement ont été identifiés en plus des facteurs de risque associés aux antipsychotiques en général et discutés précédemment : le sexe masculin et l'augmentation de l'appétit.

Nous avons choisi de nous intéresser spécifiquement à l'olanzapine dans notre étude car il s'agit d'une médication de première ligne dans le traitement de la schizophrénie, efficace au niveau du contrôle symptomatique, mais associée de manière particulière avec des effets secondaires métaboliques problématiques, que nous gagnerions à mieux comprendre afin d'aider les patients à mieux tolérer leurs traitements.

1.4. Imagerie par résonance magnétique.

La méthode utilisée afin d'étudier les différences au niveau de l'anatomie cérébrale est l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRMs). L'IRMs permet l'obtention d'images tridimensionnelles de grande précision du cerveau des sujets étudiés. De plus, les images obtenues peuvent être analysées à l'aide de logiciels informatiques.

1.4.1. Imagerie par résonance magnétique structurale.

Les analyses à partir d'images de résonance magnétique structurale peuvent être effectuées afin d'évaluer et de quantifier les modifications au niveau des structures cérébrales, notamment dans les études visant à comparer l'anatomie cérébrale de patients atteints de certaines pathologies à celle de sujets contrôle ou encore afin d'objectiver l'évolution à ce niveau de patients avant et après une intervention thérapeutique.

1.4.2. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est utilisée afin de pouvoir mieux localiser les régions actives du cerveau au cours de diverses tâches que le sujet effectue au moment de subir l'examen d'imagerie. Cette localisation des zones cérébrales activées se base sur l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*), soit « dépendant du niveau d'oxygène sanguin cérébral », qui est lié aux propriétés

magnétiques de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Cette technique se base sur le fait que, lorsqu'une région cérébrale spécifique s'active pour effectuer une tâche particulière, les neurones impliqués feront une consommation d'oxygène accrue qu'un flux sanguin augmenté viendra surcompenser, diminuant ainsi les taux de désoxyhémoglobine et induisant des changements dans les champs magnétiques que l'appareil de résonance magnétique pourra capter.

Cette technique d'imagerie présente l'avantage d'être très sécuritaire pour les patients alors qu'aucun produit de contraste ou marqueur radioactif (comme dans les examens d'imagerie de TEP – tomodensitométrie par émission de protons- ou de TEMP – tomodensitométrie d'émission monophotonique) n'est utilisé.

1.4.3. Analyses des images obtenues avec la résonance magnétique structurale et fonctionnelle.

SPM et Brain Voyager QX sont deux logiciels informatiques permettant d'analyser les images obtenues à l'aide de différentes techniques d'imagerie cérébrale, notamment l'imagerie par résonance magnétique, afin de pouvoir dans un second temps les comparer entre elles (les mêmes patients avant et après un traitement, ou des patients versus des populations contrôles).

2. Hypothèses.

Au cours de notre étude, nous tâcherons d'investiguer davantage les mécanismes impliqués dans les changements métaboliques associés à la prise d'un

antipsychotique atypique, l'olanzapine, chez les patients schizophrènes. En plus de nous intéresser aux variables biométriques et sériques métaboliques, nous explorerons les liens entre les structures et le fonctionnement cérébral et l'évolution des données métaboliques chez les patients qui sont traités nouvellement avec l'olanzapine, comparativement à une population contrôle. Nous tâcherons de mettre en évidence l'impact de l'olanzapine sur l'évolution des paramètres métaboliques, mais aussi d'imagerie cérébrale.

Selon les données disponibles dans la littérature, nous pouvons prévoir que les patients schizophrènes présenteront, au niveau du suivi biométrique et sérique métabolique, des augmentations significatives de leur poids, indice de masse corporelle et circonférence abdominale à travers l'étude. Nous prévoyons aussi des tendances ou des augmentations significatives des bilans lipidiques et de la glycémie à jeun. L'insulinémie à jeun devrait tendre vers une augmentation dans le contexte de la prise de poids. La prolactinémie devrait rester assez stable dans le contexte où l'olanzapine est considérée plus sécuritaire à ce niveau.

Au niveau clinique, nous estimons que les patients schizophrènes devraient présenter des améliorations symptomatiques, qui pourraient être associées aux améliorations cliniques.

Au niveau de l'imagerie structurale, en comparant les patients schizophrènes aux sujets contrôles sains, et en fonction de la revue de littérature effectuée, nous pouvons estimer retrouver de nombreux déficits chez les patients schizophrènes, notamment, au niveau des lobes frontaux, des structures temporales supérieures et médianes et au niveau du thalamus. De plus, nous pouvons estimer que la prise

d'olanzapine sur une durée de 16 semaines pourrait être associée à des augmentations de la matière grise au niveau de plusieurs régions cérébrales, notamment des régions frontales, temporales et cingulées, et que l'évolution des structures en post-traitement d'olanzapine pourraient être associées avec des améliorations cliniques.

Concernant les liens entre les structures cérébrales et les paramètres métaboliques, nous pouvons suggérer, en nous basant sur les quelques études s'étant intéressées aux liens entre les structures cérébrales et l'obésité et la leptine, que les patients qui présenteront des changements plus marqués au niveau de leurs paramètres métaboliques (gain de poids et leptine) après 16 semaines d'olanzapine, présenteront aussi des réductions de matière grise dans plusieurs régions cérébrales, notamment l'operculum frontal inférieur, le gyrus post-central, le gyrus frontal moyen et le putamen.

Au niveau fonctionnel, nous estimons que les sujets schizophrènes, avant même leur traitement d'olanzapine, présenteront des schémas d'activation différents de ceux des sujets contrôles, reflétant leur vulnérabilité accrue aux stimuli alimentaires et à la prise de poids. Nous suggérons par ailleurs que ces différences soient accentuées suite à la prise d'olanzapine et que l'évolution des schémas d'activation soit associée à l'évolution de certains paramètres métaboliques, comme le poids corporel, l'indice de masse corporelle, le bilan lipidique et les niveaux de leptine. Nous estimons aussi que certains des changements fonctionnels en lien avec les mécanismes d'appétit seront corrélés avec l'évolution clinique. Nous prévoyons que les activations dans les régions classiquement impliquées dans la régulation de l'appétit (hypothalamus,

cortex orbitofrontal, précunéus), mais aussi dans certaines régions frontales, déficitaires en schizophrénie et impliquées dans les mécanismes de contrôle cognitif des stimuli, de même que dans certaines régions limbiques, au cœur de la modulation émotionnelle des stimuli (notamment alimentaires) et des phénomènes motivationnels altérés par la schizophrénie, puissent être retrouvés altérées chez les patients schizophrènes, à la base comparativement aux sujets normaux, de même suite au traitement d'olanzapine.

3. Méthode.

3.1. Sujets.

Nous avons élaboré un devis expérimental selon lequel nous avons recruté une cohorte de patients souffrant de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR. La présence d'un diagnostic concomitant à l'axe I ou à l'axe II représentait un critère d'exclusion.

Les patients ont été recrutés à partir des services cliniques de l'hôpital Louis-H. Lafontaine. Chacun des patients a été rencontré et des explications complètes concernant le projet de recherche lui ont été fournies, de même qu'une documentation écrite à ce niveau. Tous les participants ont signé un consentement éclairé écrit avant d'entrer dans l'étude. Les comités d'éthique et scientifique de l'hôpital Louis-H. Lafontaine et de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal ont approuvé le protocole de cette étude.

3.1.1. Sujets contrôles.

Un groupe de sujets ne souffrant pas de schizophrénie a été sélectionné comme groupe « contrôle ». Ces sujets contrôles ont aussi été rencontrés, ont reçu des informations verbales et écrites détaillées et ont signé un consentement éclairé écrit avant d'entrer dans l'étude.

3.2. Sujets schizophrènes et médication.

Les patients sélectionnés devaient débiter un traitement d'olanzapine au moment où ils entraient dans l'étude. Ces patients ne devaient pas avoir pris de l'olanzapine au cours des 6 derniers mois, mais pouvaient avoir pris d'autres médicaments antipsychotiques que l'on cessait au moment où l'on mettait en place le traitement d'olanzapine. Le changement de médication (s'il y a lieu) pouvait s'effectuer de deux façons, soit en arrêtant subitement l'antipsychotique antérieur pour débiter immédiatement l'olanzapine, soit en administrant de manière concomitante l'antipsychotique antérieur à doses décroissantes et l'olanzapine à doses croissantes. Le choix de l'une ou l'autre de ces options était effectué par le psychiatre en charge de l'étude, mais, dans le cas d'un changement progressif, celui-ci devait être complété après 2 semaines et aucun autre antipsychotique que l'olanzapine ne devait être pris par la suite. Les doses d'olanzapine visées étaient entre 5 et 30 mg par jour. La prise d'autres médicaments psychotropes, telles que des antidépresseurs, des benzodiazépines ou des stabilisateurs de l'humeur était permise.

3.3. Durée du suivi.

Le suivi de ces patients a duré 16 semaines. Au cours de la première semaine de suivi, les patients ont subi un examen de résonance magnétique, qui a été répété à la fin du suivi, vers la 16^{ème} semaine. Les sujets schizophrènes ont aussi été rencontrés à intervalles réguliers pour effectuer un suivi au niveau des données biométriques, sériques métaboliques et cliniques, tel que décrit dans les sections suivantes. Les contrôles sains n'étaient rencontrés qu'une seule fois.

3.4. Monitoring des variables biométriques, sériques et cliniques.

Un suivi des données biométriques, telles que le poids, la circonférence abdominale et la tension artérielle, de même que des données sériques, telles que la glycémie, l'insulinémie, la prolactinémie, le bilan lipidique, les niveaux de leptine et de ghrelina à jeun a été effectué à l'entrée dans l'étude, de même qu'aux semaines 2, 8, 12 et 16, soit la dernière semaine de l'étude, pour tous les sujets schizophrènes.

Les données biométriques ont été mesurées par une infirmière de recherche au Centre de Recherche Fernand Seguin, qui prélevait aussi les échantillons sanguins. Les données sériques de glycémie à jeun, bilan lipidique, insulinémie et prolactinémie ont été analysés via les services de laboratoire réguliers de l'hôpital Louis-H. Lafontaine.

Pour la leptine et la ghreline, les échantillons sanguins ont été centrifugés (3200 rpm pendant 15 minutes) et congelés à -80° Celsius pour être ensuite envoyés au Centre de Recherche du CHUM-Angus, où ils ont été analysés avec la technique de Radioimmuno Assay avec le kit pour la leptine humaine (HL-81K) et pour la ghreline totale (GHRT-89HK) de LINCO Research (Missouri, USA).

Un suivi clinique a eu lieu et les échelles PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) et CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) ont été effectués en début de suivi de même qu'aux semaines 2, 8, 12 et 16. L'ensemble de ces échelles a été prodigué par le même assistant de recherche, qui avait reçu une formation pour faire passer de telles évaluations.

Un questionnaire sur les habitudes alimentaires a aussi été utilisé pour effectuer un suivi des perceptions subjectives des participants à ce niveau à travers les 16 semaines de traitement à l'olanzapine. Le Three Factors Eating Questionnaire [78] (TFEQ) a été utilisé à cet effet et a été effectué par les sujets schizophrènes au début du suivi, puis à la semaine 8 et à la fin du suivi, à la semaine 16. Ce questionnaire fournit un score reflétant l'évaluation subjective du sujet face à ses comportements alimentaires, desquels trois composantes sont tirées. La première composante, le facteur 1 (TFEQ1), réfère au contrôle cognitif des comportements alimentaires, la seconde composante (TFEQ2) correspond à la désinhibition du contrôle et la troisième composante (TFEQ3) à la susceptibilité à la faim. Ces évaluations ont toujours été réalisées au même moment de la journée et dans les mêmes conditions, soit le matin, environ 3 heures après le réveil et lorsque les sujets étaient à jeun.

3.5. Examens d'imagerie cérébrale par résonance magnétique.

3.5.1. Devis expérimental.

Les sujets schizophrènes ont passé deux examens de résonance magnétique, soit au cours de la première semaine de leur entrée dans l'étude, et après 16 semaines de suivi et de traitement avec l'olanzapine. Les sujets contrôles sains ont passé cet examen à une seule occasion. Les participants ont été informés au préalable qu'ils devaient consommer un repas trois heures avant l'examen et qu'ils devaient s'abstenir de manger et de boire des boissons alcoolisées ou contenant de la caféine après ce repas.

Au cours des examens de résonance magnétique, des images anatomiques du cerveau ont été prises chez tous les sujets, afin de pouvoir, dans un second temps, comparer et analyser les structures cérébrales.

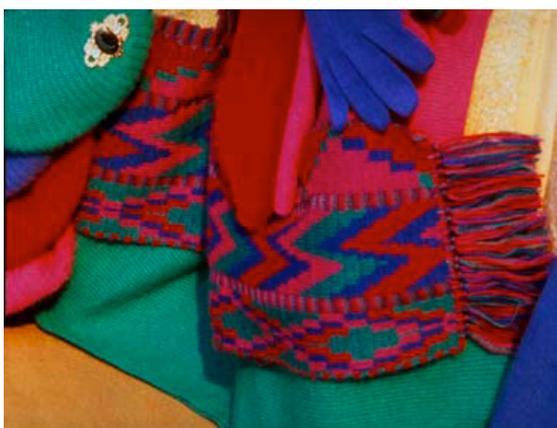
Des images fonctionnelles ont aussi été obtenues, visant à investiguer des schémas d'activation cérébrale en lien avec des stimuli appétissants. Des signaux dépendant du niveau d'oxygène dans le sang (BOLD) ont été mesurés chez tous les sujets alors qu'ils regardaient des images et des films appétissants. La présentation des films s'est faite sous la forme d'un créneau de château (box-car design) selon l'ordre suivant : 2 blocs neutres suivis de 2 blocs appétissants (90 secondes chacun). Entre chaque bloc, une croix blanche sur fond noir était présentée pour 15 secondes. La présentation des images s'est aussi effectuée sous la forme d'un créneau de château, soit 5 blocs neutres puis 5 blocs appétissants (33 secondes chacun). Les films et les

images appétissantes montraient des éléments de nourriture variés, alors que les films et les images neutres montraient des items n'ayant aucune connotation alimentaire (par exemple un tricycle ou un foulard). Ces images/films avaient préalablement été validés par des sujets normaux qui ont évalué en cotant entre 0 et 5, à quel point ces images/films étaient appétissants. Les figures 1 et 2 représentent des exemples de stimuli appétissant et neutre. Ceux qui ont été retenus comme des items « appétissants » avaient reçu une moyenne de $3,35 \pm 0,4$ alors que les items considérés « neutres » avaient une moyenne de 0.00.

Figure 1. Image appétissante



Figure 2. Image neutre



Au cours de la séance d'imagerie, les sujets se voyaient demander de regarder le film ou l'image devant eux sans bouger la tête, et, pour documenter leur niveau d'appétit durant la présentation, il leur était demandé avant et après le visionnement des

images et des films de quantifier leur niveau d'appétit sur une échelle de 0 à 5 (0 étant « pas faim du tout » et 5 « extrêmement affamé »). L'ordre de la présentation des films versus des images était alterné entre les sujets.

3.5.2. Acquisition et analyses statistiques des images structurales.

L'acquisition de volumes T1 tridimensionnels en haute résolution s'est faite sur un système à 3 Tesla (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Allemagne) en utilisant une séquence d'impulsion en écho de gradient (TE: 44 msec, Flip: 120°, FOV: 250 mm, Matrice: 256x256, Taille de voxel: 2,0x2,0x2,0 mm³, Nombre de tranches: 164 tranches sagittales).

Pour les analyses cérébrales structurales de la présente étude, nous avons utilisé le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM) dans sa version SPM-8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm).

Puisque nous nous intéressions aux variations de structure cérébrale, nous avons travaillé spécifiquement avec la Voxel-Based Morphometry (VBM), une technique qui permet l'analyse et la comparaison de l'anatomie cérébrale. La VBM requiert de normaliser toutes les images radiologiques obtenues dans un même espace, pour pouvoir ensuite délimiter les différents types de matière cérébrale (matière grise, matière blanche et liquide céphalorachidien) et procéder à des analyses statistiques pour localiser des différences entre les cerveaux comparés [79]. Pour la présente étude, nous avons utilisé la VBM à partir du logiciel SPM-8.

L'outil Voxel-Based Morphometry (VBM) a été utilisé via le logiciel Statistical

Parametric Mapping 8 (SPM8) à partir d'une plate-forme Matlab 7.4 sur le système d'opération Linux. Nous avons utilisé le modèle de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI) pour construire des cartes de probabilité a priori pour la matière grise, la matière blanche et de liquide céphalo-rachidien. Le T1 de chaque sujet a été normalisé à partir du modèle du MNI pour corriger les différences entre les tailles et formes des cerveaux et faciliter les comparaisons inter-sujets. L'usage de la fonction « coregister » des sujets au temps 2 sur les sujets au temps 1 permis de minimiser les différences reliées à la position de la tête. Les images des temps 1 et 2 ont par la suite été normalisées à nouveau avec la même matrice de normalisation, modulées et modélisées avec un kernel gaussien de 8 mm pour augmenter le rapport signal/bruit.

Des tests t de Student pour données appariées ont été effectués pour comparer, de manière exploratoire, les variations des structures cérébrales des sujets entre les deux temps de l'étude en utilisant les outils statistiques du logiciel SPM-8, avec un $p < 0,05$ non corrigé, ainsi qu'en ne considérant des clusters contigus de minimum 5 voxels.

Des tests de type « two sample t-test » ont servi à estimer les différences entre le groupe de patients schizophrènes et le groupe contrôle (les cartes de matière grise des contrôles sains versus celles des patients schizophrènes pré-traitement d'olanzapine) via les outils statistiques du logiciel SPM-8, avec un $p < 0,05$ non corrigé, ainsi qu'en ne considérant des clusters contigus de minimum 5 voxels. Nous avons effectué deux comparaisons, soit « patients schizophrènes – contrôles sains » et « contrôles sains – patients schizophrènes ».

Des tests de type « one sample t-test » ont aussi été effectués, en utilisant les outils statistiques du logiciel SPM-8, pour évaluer la présence de corrélations entre les structures cérébrales des patients traités avec olanzapine, leur poids et leurs niveaux de leptine et de ghreline, de même que leurs scores aux échelles de PANSS. Le seuil de ces analyses a été posé à $< 0,05$, non corrigé. Des clusters minimums de 5 voxels contigus ont été considérés pour l'analyse.

Les régions cérébrales précises ont été identifiées en utilisant le masque anatomique standard obtenu à partir de la carte de automated anatomical labelling (AAL) [80].

3.5.3. Acquisition et analyses des images de résonance magnétique fonctionnelle.

Avant d'effectuer l'acquisition des données fonctionnelles, des images structurales (détail décrit plus haut) ont été acquises. Par la suite, l'imagerie de résonance magnétique fonctionnelle a été effectuée pour l'ensemble du cerveau en utilisant une séquence d'imagerie écho-planaire mesurant les signaux dépendant des niveaux sanguins d'oxygénation (BOLD) (TR = 3000ms; TE = 30 ms; FA = 90°; FoV = 224mm²; taille de la matrice = 64x64; épaisseur des tranches = 3,5 mm, taille de voxel=3,5mm³; 41 tranches).

Les détails complets de la préparation des images de contrastes se retrouvent dans les articles, disponibles dans les sections 4.10 et 4.11.

Nous nous sommes intéressés à trois contrastes principaux dans notre analyse entourant les différences entre les schémas d'activation en lien avec la visualisation

d'images appétissantes chez les sujets schizophrènes comparativement aux contrôles sains. Le premier contraste devait révéler les régions cérébrales activées dans les deux groupes pour lesquelles les signaux BOLD étaient augmentés pendant les blocs de stimuli appétissants comparativement aux blocs de stimuli neutres. Les deux autres contrastes ont ciblé les effets des interactions entre le type de blocs (appétissants versus neutres) et le groupe (sujets schizophrènes versus contrôles sains), identifiant les régions cérébrales où les différences de signal BOLD étaient significativement plus grands dans un groupes ou dans l'autre. Par la suite, les clusters obtenus après divers contrastes ont été définis comme des régions d'intérêt (ROI) et d'autres analyses, avec le modèle linéaire général, ont été effectuées pour chacune d'entre elles afin d'obtenir le pourcentage de changement du signal dans chacune des conditions et ainsi comparer les deux groupes. Ces dernières analyses ont été effectuées en prenant compte du signal BOLD tel que calculé en moyenne dans tous les voxels situés dans la région d'intérêt. Les données extraites du logiciel Brain Voyager ont été analysées avec le logiciel SPSS, version 15 (Statistical Package for Social Sciences Inc. Chicago, IL, USA).

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux différences entre les 2 sessions d'imagerie cérébrale (à la base et au terme de 16 semaines de traitement), considérant la différence entre les 2 types de stimuli (condition appétissante et neutre). Ce contraste nous a permis d'identifier les régions du cerveau qui deviennent plus sensibles aux stimuli appétissants comme résultat d'un traitement d'olanzapine. Les clusters obtenus suite à ce contraste ont été définis comme des régions d'intérêt (ROI) et d'autres analyses avec le modèle linéaire général ont été effectuées séparément pour chacune de ces régions d'intérêt en prenant en compte le

signal BOLD, pour lequel une moyenne a été effectuée pour tous les voxels compris dans la ROI, mais aussi en utilisant le logiciel SPSS pour inclure les données des sujets contrôles, pour identifier les régions cérébrales qui : (a) étaient perturbés avant le traitement (comparativement aux sujets contrôles) ou (b) présentaient des niveaux « normaux » d'activité avant le traitement et sont devenus perturbés suite au traitement avec l'olanzapine.

3.6. Analyses statistiques des autres données.

Les autres données, consistant en mesures biométriques, sériques et cliniques, ont été analysées à l'aide du logiciel statistique SPSS en utilisant des tests t de Student pour des données paramétriques appariées, pour évaluer les différences au niveau de multiples données biométriques, sériques et cliniques entre le début et la fin de l'étude pour les patients schizophrènes. Toutes les analyses de corrélation ont été effectuées avec le test de Spearman, aussi à l'aide du logiciel SPSS.

4. Résultats.

4.1. Descriptions des sujets.

En tout, 24 patients ont participé à l'étude. 21 patients ont effectué la première résonance magnétique, en tout début de traitement à l'olanzapine, et 20 patients ont effectué une résonance magnétique après la prise prolongée d'un traitement antipsychotique.

Sur les 21 patients qui ont passé une résonance magnétique en début de traitement, seulement 17 ont passé une seconde résonance magnétique en post-traitement d'olanzapine. Les raisons de ceci sont : un retrait du consentement (1), une non-compliance à la médication (1), une non-compliance au suivi (1), un malaise associé à l'examen radiologique comme tel, amenant un arrêt précoce de celui-ci (1).

Sur les 20 patients qui ont passé une résonance magnétique en fin de traitement, 17 avaient passé une résonance magnétique en début de traitement. Quinze d'entre-eux avaient pris le traitement à l'olanzapine pendant une durée de 16 semaines, selon le devis initial de l'étude alors que 2 avaient cessé prématurément le traitement à l'olanzapine, soit à 6 et 11 semaines, suite à une augmentation de l'appétit et du poids trop importante. Un patient qui n'avait pas complété le premier examen de résonance magnétique a passé un examen en fin de suivi et 2 patients prenant de l'olanzapine de longue date ont été ajoutés et n'ont donc passé qu'une seule résonance magnétique en post-traitement prolongé à l'olanzapine, ce qui complète le compte de 20 résonances magnétiques post-traitement d'olanzapine.

Les caractéristiques démographiques des 24 patients ayant participé à l'étude sont les suivantes : 19 hommes et 5 femmes, la moyenne d'âge est de 31,38 ans (ET : 8,79 ans). Leur dose moyenne d'olanzapine était de 15,42 mg (ET : 6,74 mg) par jour. Parmi ces 24 patients, 3 patients ne prenaient aucun antipsychotique au moment du recrutement, alors que 21 patients prenaient déjà un antipsychotique. Outre les 2 patients ajoutés en fin d'étude et qui étaient sous médication d'olanzapine au long cours, 15 patients prenaient auparavant de la risperidone, 6 patients prenaient de la quetiapine, 1 patient prenait de la clozapine et 2 patients prenaient de l'halopéridol et

1 patient prenait de la perphénazine avant d'entrer dans l'étude. Certains patients prenaient donc une combinaison d'antipsychotiques avant de débiter l'étude.

Les 21 patients ayant effectué une résonance magnétique de départ formaient un groupe de 17 hommes et 4 femmes, d'un âge moyen de 31,33 ans (écart type : 9,13 ans), prenant une dose moyenne d'olanzapine de 15,24 mg (écart type : 6,98 mg).

Les 20 patients ayant effectué une résonance magnétique en post-traitement d'olanzapine représentaient un groupe de 15 hommes et 5 femmes, d'un âge moyen de 32,00 ans (écart type : 9,42 mg), prenant une dose moyenne d'olanzapine de 16,25 mg (écart type : 6,66 mg).

Les 17 patients ayant effectué deux résonances magnétiques, soit en début de traitement et après plusieurs semaines de traitement à l'olanzapine, représentaient un groupe de 13 hommes et 4 femmes, d'un âge moyen de 32,82 ans (écart type : 9,51 ans) Ceux-ci avaient pris le traitement d'olanzapine pour une moyenne de 15,78 semaines (écart type : 2,65 semaines), à une dose moyenne de 16,18 mg (écart type : 6,97 mg).

4.2. Évolution des paramètres biométriques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Les paramètres biométriques comme le poids corporel, indice de masse corporelle, circonférence abdominale et tension artérielle systolique et diastolique ont été monitorisés à travers le suivi de 16 semaines.

Ces données ont été calculées sur 20 patients, alors que nous avons exclu les deux patients qui prenaient de l'olanzapine au long cours et qui sont entrés tardivement dans l'étude, de même qu'un patient ayant retiré son consentement (pour lequel aucune donnée post-traitement n'était disponible) et un autre qui était non compliant à la médication, ce qui aurait pu fausser les résultats.

Les données de fin de suivi correspondent au moment où les dernières données ont été amassées, soit au terme de l'étude (16 semaines) ou lors de la dernière rencontre avec le patient, s'il a quitté prématurément l'étude pour cause d'effets secondaires liés à la médication.

Ce groupe de 20 patients était composé de 15 hommes et 5 femmes, qui avaient une moyenne d'âge de 31,55 ans (écart type de 9,31 ans). Leur durée moyenne de suivi est de 105,90 jours, avec un écart type de 22,10 jours. Leur dose finale moyenne d'olanzapine était de 15,26 mg (écart type de 7,16 mg).

Le tableau III décrit les moyennes des différences et écart type pour les variations de chacune de ces données biométriques. Nous avons effectué des tests t de Student pour données appariées en comparant les valeurs de base aux valeurs obtenues au terme de l'étude. Parmi les 20 patients, 4 ont perdu du poids alors que 16 ont plutôt pris du poids. Au moment d'entrer dans l'étude, les 20 patients pesaient en moyenne 82,00 kg (écart type de 16,76 kg) et avaient un IMC de 24,96 kg/m² (écart type de 4,95 kg/m²). Nous notons des augmentations significatives de l'indice de masse corporelle, du poids corporel, du pourcentage de changement de poids comparativement au poids initial, de la circonférence abdominale, de même que de la

tension artérielle diastolique dans notre échantillon de patients schizophrènes au terme de 16 semaines de traitement avec l'olanzapine.

Tableau III : Variations des données biométriques chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

	Moyenne	Écart Type
<i>IMC (kg/m²)</i>	+ 1,11	1,99 ⁽³⁾
<i>Poids corporel (kg)</i>	+ 3,73	5,10 ⁽¹⁾
<i>Pourcentage de changement de poids pour le poids final versus le poids initial (%)</i>	+ 5,87	7,58 ⁽²⁾
<i>Circonférence abdominale (cm)</i>	+ 4,35	5,63 ⁽⁴⁾
Tension artérielle systolique (mmol/L)	+ 3,20	11,53
<i>Tension artérielle diastolique (mmol/L)</i>	+ 4,85	7,22 ⁽⁵⁾

En italique : $p \lesssim 0,01$ pour le test t de Student pour données appariées.

1) $p = 0,004$; 2) $p = 0,003$; 3) $p = 0,01$; 4) $p = 0,003$; 5) $p = 0,007$

4.3. Évolution des paramètres sériques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Nous avons aussi effectué un suivi des variables métaboliques chez ces 20 patients au cours de leur suivi alors qu'ils étaient traités avec l'olanzapine. Nous avons investigué la glycémie à jeun et les niveaux de cholestérol total, de triglycérides, de ghreline, de leptine, d'insuline et de prolactine à jeun à différents moments de l'étude. Nous avons effectué des tests t de Student pour données appariées en comparant les valeurs de base aux valeurs obtenues au terme de l'étude. Nous avons retrouvé des augmentations significatives des niveaux de leptine et d'insuline à jeun et une diminution significative des niveaux de ghreline à jeun après 16 semaines de traitement d'olanzapine chez les patients schizophrènes.

Le tableau IV présente les moyennes des différences des données métaboliques mentionnées plus haut pour les 20 patients suivis entre leur entrée et leur sortie de l'étude, de même que les écarts types.

Tableau IV: Variations de valeurs métaboliques sériques chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

	Moyenne	Écart Type
Glycémie à jeun (mmol/L)	+ 0,20	0,98
Cholestérol total à jeun (mmol/L)	+ 0,26	1,11
Triglycérides à jeun (mmol/L)	+ 0,26	0,77
<i>Ghreline à jeun (pg/mL)</i>	<i>- 86,15</i>	<i>175,70⁽¹⁾</i>
<i>Leptine à jeun (ng/mL)</i>	<i>+ 2,40</i>	<i>4,42⁽²⁾</i>
<i>Insuline à jeun (pmol/L)</i>	<i>+ 48,61</i>	<i>88,13⁽³⁾</i>
Prolactine à jeun (µg/L)	- 11,50	44,19

En italique : $p \lesssim 0,005$ pour le test t de Student pour données appariées.

1) $p = 0,041$; 2) : $p = 0,025$; 3) $p = 0,023$

4.4. Variations des comportements alimentaires des patients schizophrènes à travers le traitement d'olanzapine de 16 semaines.

Des tests t de Student pour données appariées ont été effectués pour étudier l'évolution des scores au TFEQ, et nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans les résultats des patients schizophrènes au TFEQ entre leur entrée dans l'étude et après 16 semaines de traitement à l'olanzapine, pour les 3 composantes du TFEQ, soit le contrôle cognitif des comportements alimentaires, la désinhibition du contrôle et la susceptibilité à la faim.

Le tableau V décrit les moyennes et écart type des variations de scores de TFEQ, pour chacune des composantes.

Tableau V : Variations des scores au TFEQ chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

		Moyenne	Écart type
TFEQ	TFEQ1	-0,33	4,38
	TFEQ2	0,17	2,36
	TFEQ3	1,11	2,70

4.5. Corrélations entre les variations d'indices de masse corporelle et différentes variables métaboliques et sériques.

Nous avons effectué des analyses de corrélation entre les variations d'IMC et les variations de plusieurs autres variables. Ainsi, après 16 semaines de traitement avec l'olanzapine, les patients schizophrènes de notre échantillon présentaient une augmentation de leur IMC qui était corrélée positivement avec les changements de mesure de circonférence abdominale et de niveau de leptine. Une corrélation négative a été retrouvée entre le changement de l'IMC et le 2^{ème} facteur du Three Factors Eating Questionnaire, soit le facteur de désinhibition du contrôle dans l'alimentation.

Tableau VI : Corrélations entre les variations de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients schizophrènes entre le début et la fin de l'étude et les variations de plusieurs variables biométriques, sériques, cliniques ainsi que les scores au TFEQ (Three Factors Eating Questionnaire) et les doses finales d'olanzapine ; test de Spearman.

	Coefficient de corrélation	P
Circonférence abdominale	0,830	0,0001
Tension artérielle diastolique	-0,123	0,615
Leptine	0,612	0,004
Ghreline	-0,283	0,227
Insuline	0,269	0,251
PANSS global	-0,002	0,995
PANSS, sous-échelle de symptômes positifs	-0,157	0,509
TFEQ1	-0,255	0,306
TFEQ2	-0,490	0,039
TFEQ3	0,026	0,919

Dose finale	-0,157	0,686
-------------	--------	-------

4.6. Comparaisons entre les structures cérébrales des patients schizophrènes et les structures cérébrales des contrôles sains.

Nous avons comparé les structures cérébrales des sujets schizophrènes aux structures cérébrales des contrôles sains. Les images des 17 patients schizophrènes ayant effectué les 2 imageries de résonance magnétique et des 21 sujets contrôles disponibles ont été utilisées pour effectuer cette analyse. Les résultats sont disponibles dans le tableau VII.

Tableau VII. Différences entre les volumes de matière grise chez les patients schizophrènes avant le traitement d'olanzapine et les sujets sains.

	D/G	Régions basées sur l'atlas AAL	Coordonnées MNI			Voxels	Score -Z	p
			X	Y	Z			
Patients schizophrènes – sujets contrôles	D	Putamen	-26	-8	8	29	2,88	0,002
	G	Gyrus temporal moyen	-46	-14	-16	17	2,95	0,002
Sujets contrôles – patients schizophrènes	G	Gyrus Frontal Supéro-médian	-16	68	34	133	3,70	0,0001
	D	Gyrus fusiforme	34	-22	-34	31	3,49	0,0001
	G	Gyrus Frontal Supérieur	-20	16	74	14	3,35	0,0001
	D	Gyrus Temporal Moyen	28	24	-36	10	3,18	0,001
	G	Operculum Frontal Inférieur	-60	14	32	5	3,18	0,001
	G	Gyrus	-36	-102	-18	23	3,26	0,001

Fusiforme

 AAL : Automated Anatomical Labeling ; MNI : Montreal Neurological Institute

4.7. Évolution des structures cérébrales au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines chez les patients schizophrènes.

Nous avons documenté les différences entre les structures cérébrales chez les patients schizophrènes avant et après le traitement de 16 semaines. Tel que précédemment décrit, 17 patients seulement ont passé une résonance magnétique à deux moments, soit en entrant dans l'étude et au terme de 16 semaines de suivi. Les résultats sont décrits dans le tableau VIII.

Tableau VIII. Différences de volumes de matière grise chez les patients schizophrènes entre le début et la fin de l'étude.

	D/ G	Régions basées sur l'atlas AAL	Coordonnées MNI			Voxels	Score -Z	P
			X	Y	Z			
Différences : fin de l'étude – Début de l'étude	G	Gyrus fusiforme	-42	-80	-14	80	3,91	0,0001
	G	Cervelet	-20	-58	-22	114	3,48	0,0001
Début de l'étude	D	Cervelet	28	-56	-22	138	3,26	0,001
	G	Gyrus temporal supérieur	-56	-44	12	18	3,19	0,001
	D	Hippocampe	34	-12	-26	26	3,12	0,001
	D	Thalamus	14	-4	2	12	2,83	0,002
	D	Amygdale	32	4	-26	5	2,49	0,006
	D	Gyrus orbitofrontal moyen	34	42	-10	72	2,37	0,009
Différences : Début de l'étude – Fin de l'étude	G	Gyrus rectus	-6	50	-24	635	4,27	0,0001
	G	Gyrus cingulaire antérieur	-4	22	26	238	4,07	0,0001
	G	Gyrus frontal	-4	42	44	73	3,98	0,0001

	supérieur						
	médian						
G	Gyrus frontal	-36	22	40	121	3,97	0,0001
	moyen						
G	Gyrus frontal	-20	64	0	301	3,42	0,0001
	supérieur						

AAL : Automated Anatomical Labeling ; MNI : Montreal Neurological Institute

4.8. Relations entre les structures cérébrales et les changements métaboliques chez les patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

Un second article décrit les liens entre les structures cérébrales de patients traités avec l'olanzapine et les changements dans leurs données métaboliques qui ont été retrouvés, soit au niveau du poids, des niveaux de ghreline et de leptine. Cet article s'intitule : *Relationships between brain structure and metabolic changes in schizophrenia patients treated with olanzapine: a voxel-based morphometric study* et il a été soumis en décembre 2010 au journal *Schizophrenia Research and Treatment*.

Relationships between brain structure and metabolic changes in schizophrenia patients treated with olanzapine: a voxel-based morphometric study

Genevieve Letourneau (1, 2, 3), Lahcen Ait Bentaleb (1, 4), Benjamin Stip (2),

David Luck (2), Emmanuel Stip (1, 2, 3)

1) Department of Psychiatry, University of Montreal, Montreal, Canada

2) Fernand Seguin Research Center, Montreal, Canada

3) Louis H. Lafontaine Hospital, Montreal, Canada

4) Pavillon Albert-Prevost, Montreal Sacre-Coeur Hospital, Montreal, Canada

Key words: schizophrenia, metabolic syndrom, leptin, ghrelin, VBM, grey matter, olanzapine

Introduction

Second generation antipsychotics, such as olanzapine and clozapine, are associated with weight gain[1] and various metabolic disturbances[2]. These adverse effects are associated with a significant increase of morbidity among the affected patients[3]. Metabolic changes have been associated with an important increase of appetite[4] but might as well be secondary to other mechanisms, all of which are still poorly understood despite the important amount of research that has already been produced on the topic. It has also been described that weight gain secondary to antipsychotic therapy was also associated with better clinical response[5], which can raise new questions and new hypothesis as for the mechanisms of weight gain.

Over the last years, the involvement of neuropeptides and hormones, such as ghrelin and leptin, in the appetite and eating behavior mechanisms has been studied. Ghrelin is an orexigenic signaling hormone, especially produced in the stomach and released in the blood stream, circulating in the whole body[6]. Ghrelin secretion is regulated by feeding and its concentration rises during fasting and lowers after meals[7]. The rise of ghrelin levels could play a role in the meal initiation[8]. Levels of plasma ghrelin show a negative correlation with BMI, and are high in thin or anorexic people

and low in obese people[9]. Ghrelin is the endogenous ligand for a Growth Hormone secretagogue receptor (GHS-R), which means that it stimulates Growth Hormone (GH) release. Ghrelin and GHS-R mRNAs have been found in the heart and the pancreas, suggesting their role in cardiovascular and metabolic processes. Ghrelin is also found in the central nervous system. In fact, ghrelin-receptive neuronal cells were discovered in the hypothalamic arcuate nucleus, the hippocampus and the ventro tegmental area (VTA). It is thought that ghrelin stimulates GH release through direct stimulation on the pituitary gland, in a dose-dependent way. Also, ghrelin stimulates the expression of the NPY neuropeptide and agouti-related protein in the arcuate nucleus of the hypothalamus, which are appetite-stimulating molecules[10]. Ghrelin-containing neurons could also modulate the activity of proopiomelanocortin (POMC) in the arcuate nucleus, leading to a decrease of melanocortin peptides and an increase of food intakes. Moreover, ghrelin, when administered in the VTA, increases locomotor activity and dopamine levels in the nucleus accumbens. Low levels of ghrelin have been associated with insulin resistance, hypertension and higher prevalence of type 2 diabetes in a general, non psychiatric, population[11].

Leptin is an anorexigenic hormone produced by the adipocytes, which levels reflect the amount of fat stored as well as the energy imbalance[12]. Levels of leptin get higher when people overeat and lower when people fast. Leptin activates receptors which are found in many areas of the brain, specially the arcuate nucleus of the hypothalamus, where it reduces the expression of hypothalamic neuropeptides, such as the neuropeptide Y and agouti-related peptide, resulting in a decrease of appetite. Leptin also activates proopiomelanocortin (POMC) cells in the hypothalamus[13], which increases the release of melanocortin peptides inhibiting food ingestion and

regulating metabolism[14]. It has also been described that leptin is also active in the VTA[15], decreasing food intake and locomotor activity[16].

Many articles have described the variations of fasting ghrelin and leptin levels in schizophrenic patients on atypical antipsychotic treatment. A review article [17] reported that leptin levels were rising early during atypical antipsychotic treatment (mostly olanzapine and clozapine) but no alteration of leptin levels was associated with conventional antipsychotics. Ghrelin levels showed a biphasic evolution, decreasing in the first few weeks of treatment then rising when treatment was taken over a longer period. The authors of the review pointed out that no correlation had been done between the weight gain and the variations of the neuropeptides levels. In fact, one recent study had suggested that leptin changes, when the weight gain confusion factor had been removed, were not significant [18].

Associations between leptin levels and cerebral structures in a non psychiatric population have also been described and positive correlations were found between leptin levels and cerebellum and inferior temporal gyrus, while negative correlations were found between leptin levels and the inferior frontal operculum, the post-central gyrus and the putamen[19]. These findings were similar to those found in cerebral structural studies on obesity[20].

Recent research has shown that antipsychotics could induce cerebral structural modifications[21, 22, 23] in schizophrenia patients and reports emerged describing different modifications whether patients were on typical versus atypical antipsychotic

treatment, and correlations have been established between clinical improvements and cerebral changes while patients were taking antipsychotics[24].

No study has yet been done on associations between ghrelin levels and brain structures. No study either has yet examined the relationships between weight gain, ghrelin/leptin changes and cerebral structural changes for patients taking atypical antipsychotics. We were interested in investigating whether cerebral structural modifications could play a role in the appetite mechanisms and the subsequent weight gain that has been described in schizophrenic patients treated with olanzapine.

Method

The present study investigates the relationships between cerebral volumes and metabolic changes, more specifically body weight modifications and variations of fasting ghrelin and leptin levels. We recruited a cohort of patients suffering from schizophrenia according to DSM-IV criteria. Patients were started on olanzapine when entering the study. They should not have taken olanzapine for at least six months before entering the study, but other antipsychotics were allowed during that time period. That being said, olanzapine was the only allowed antipsychotic medication during the study. Other types of psychiatric medications were allowed, such as antidepressants and benzodiazepines.

Written informed consent was obtained from all subjects after complete explanations of the study were provided. The study was approved by the Ethics Committee of Fernand Seguin Research Center, in Montreal, Canada.

Patients were followed for 16 weeks. A first magnetic resonance examination was scheduled during the first week of the study and repeated at the end of the follow-up, at week 16 or earlier. Biometrical data, such as body weight, body mass index (BMI), abdominal circumference and blood pressure were controlled at weeks 1, 2, 8, 12 and 16. At the same time, blood samples were taken, and analysed for fasting glucose, cholesterol, triglycerides, leptin and ghrelin levels. All blood samples were taken in the morning, after an overnight fast.

Clinical follow-up also took place at weeks 1, 2, 8, 12 and 16. PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale)[25] and CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)[26] were done by a single examiner. TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire)[27] was chosen to monitor appetite and eating behaviour changes in patients and was also to be performed during those follow-up meetings.

Population

Twenty-four patients (nineteen men and five women), fulfilling the DSM-IV criteria for schizophrenia participated in the study. The mean (SD) age was 31,38 (8.79) years (range: 21-51). The mean olanzapine dosage was 15,42 (6.74) mg per day (range: 5-30). At the beginning of the study, all antipsychotic medications had to be discontinued while patients were started on olanzapine. Three patients were not taking any antipsychotics at the time of recruitment while 21 of them were taking one or more antipsychotic medications. Fifteen patients have been taking Risperidone, 6 Quetiapine, 1 Clozaril, 2 Haldol and 1 Perphenazine before entering the study.

Twenty patients entered the study and passed a first pre-treatment MRI but only seventeen of them passed a second post-treatment MRI. The reasons for dropping out were consent withdrawal (1), incapacity to go through the examination (1) and lack of observance to treatment (2). One patient entered the study, couldn't complete the first MRI examinations because of discomfort during the session, but completed a second MRI. Two patients, who had been on olanzapine treatment for more than 16 weeks, were added to the cohort and they only passed a post-treatment MRI examination.

While sixteen subjects took the treatment for 16 weeks before passing their second MRI, one subject had to discontinue treatment and passed an early post-treatment MRI (after six weeks), both because he presented excessive increase of appetite and weight gain. One patient had only one MRI at 11 weeks of treatment as he did not tolerate the first examination and had to discontinue treatment early as he also presented excessive appetite and weight gain. The results discussed in the present article concern those 17 patients.

All subjects signed an informed detailed consent approved by the ethics committee before participating in the study.

MRI acquisition

High resolution T1-weighted 3D volume acquisition was acquired on a 3 Tesla System (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany) by using a gradient echo pulse sequence (TE: 44 msec, Flip: 120°, FOV: 250 mm, Matrix: 256x256, Voxel size: 2,0x2,0x2,0 mm³, Number of slices: 164 sagittal slices).

VBM procedure and analyses

Voxel-Based Morphometry (VBM) was performed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) software package (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), running on Matlab 7.4 under Linux operating system. We used the Montreal Neurological Institute (MNI) template and a priori probability maps for gray matter, white matter and cerebral spinal fluid were constructed. The T1 of each subject was spatially normalised to the MNI template to correct for differences in brain size and shape and facilitate intersubject averaging. We coregistered the subjects at time two on the subjects at time 1, to minimise the differences related to head position. Images from times 1 and 2 were then normalised again with the same normalisation matrix, modulated and smoothed at 8mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel before statistical analyses were performed. Paired-t tests were done to compare brains structure variations (between time 1 and 2) using the SPM-8 statistical tools. As well, 1 sample t-tests were done using SPM8 statistical tools to investigate the relationships between body weight, fasting leptin and ghrelin, and brain structures after a 16 weeks treatment with olanzapine.

Results

The group of seventeen patients (thirteen men, four women) who completed the study and passed two MRI examinations had a mean (SD) age was 32,82 (9,51) years. They had been on a mean daily olanzapine dosage of 16,18 (6,97) mg that they had taken for an average of 110,47 (18,56) days at the time they left the study.

A summary of the biometric, metabolic and clinical variations of the 17 patients after the 16 weeks olanzapine treatment is shown in Table 1, including changes in body

weight (kg), BMI (kg/m²), abdominal circumference (cm), fasting glucose (mmol/L), total cholesterol (mmol/L), triglycerides (mmol/L), ghrelin (pg/mL), leptin (ng/mL) and PANSS global scores.

Table 2 shows the correlations found between grey matter volumes after a 16 weeks olanzapine treatment and body weight changes observed in schizophrenia patients. In order to investigate how structural brain changes could associate with changes of fasting ghrelin and leptin, we did positive and negative correlations for fasting ghrelin and leptin level changes with the structural brain images after olanzapine treatment. Table 3 and table 4 summarise the correlations between grey matter volumes and fasting ghrelin/leptin levels changes observed in schizophrenia patients after 16 weeks of olanzapine treatment.

Table 1. Biometrical, metabolic and clinical variations between the beginning and the end of the study.

	Average	Standard Deviation
Body Weight (kg)	3,35	5,43
BMI (kg/m ²)	1,11	1,99
Abdominal circonference (cm)	0,20	1,14
Fasting glucose (mmol/L)	-0,02	0,84
Fasting total cholesterol (mmol/L)	0,20	1,14
Fasting triglycerides (mmol/L)	0,25	0,69
Fasting ghrelin (pg/mL)	-102,18	179,01
Fasting leptin (ng/mL)	1,75	4,14
PANSS global score	-3,94	17,43

Table 2. Correlations between grey matter volumes after olanzapine treatment and body weight changes observed in schizophrenia patients.

	R/L	Regions based on AAL atlas	MNI Coordinates			Voxels	Z-Score	P-value	r
			X	Y	Z				
Positive correlations	R	Superior Parietal	37	-50	59	1302	2,85	0,002	0,788
Body Weight Change and Brain Structures	R	Inferior Frontal Operculum	50	8	18	1852	2,40	0,008	0,814
Negative correlations	L	Post-central	-52	-11	24	7107	3,32	0,0001	-0,476
	L	Hippocampus	-33	-20	-13	1387	1,99	0,023	-0,780
Body	R	Post-central	45	-15	34	3501	2,38	0,009	-0,631
	L	Precuneus	-14	-39	69	559	2,11	0,018	-0,873

Weight	L	Thalamus	-7	-23	15	179	1,96	0,025	-0,339
Change and Brain Structures	R	Precuneus	10	-59	43	19	1,68	0,048	-0,386

AAL: Automated Anatomical Labelling; MNI: Montreal Neurological Institute

Table 3. Correlations between grey matter volumes and fasting ghrelin levels changes observed in schizophrenia patients after olanzapine treatment.

	R/L	Regions based on AAL atlas	MNI Coordinates			Voxels	Z- score	P- value	r
			X	Y	Z				
			Positive correlations Ghrelin Change and Brain Structures	L	Fusiform				
	L	Superior Temporal	-57	-30	16	165	2,41	0,008	0,868
	R	Inferior Frontal Operculum	50	15	15	27	2,41	0,008	0,357
Negative correlations Ghrelin Change and Brain Structures	R	Caudate	16	18	12	469	2,58	0,005	-0,745

AAL: Automated Anatomical Labelling; MNI: Montreal Neurological Institute

Table 4. Correlations between grey matter volumes and fasting leptin levels changes observed in schizophrenia patients after olanzapine treatment.

	R/L	Regions based on AAL atlas	MNI Coordinates			Voxels	Z- Score	P- value	r
			X	Y	Z				
			Positive correlations Leptin Change and Brain Structures	L	Angular				
	L	Precentral	-47	3	43	507	2,01	0,022	0,880
	R	Superior Frontal	18	0	66	152	1,80	0,036	0,944
	R	Precentral	49	3	26	29	1,75	0,040	0,381
Negative correlations Leptin Change and Brain Structures	R	Middle Frontal	36	21	23	1459	2,42	0,008	-0,772
	R	Precuneus	9	-52	72	1682	2,27	0,011	-0,752
	R	Hippocampus	41	-21	-15	5796	2,11	0,018	-0,522
	L	Precuneus	-10	-42	69	244	1,76	0,039	-0,324

AAL: Automated Anatomical Labelling; MNI: Montreal Neurological Institute

Discussion

Significative positive correlations were found between body weight variations and the gray matter volume in the right superior parietal and right inferior frontal operculum regions. Superior parietal region is associated with visual processing and

has been identified as particularly active among hungry individuals who were presented with pictures of food of high hedonic value. Interestingly, this region was also found less active among normal individuals after a period of over-eating[28]. A functional study done in a non-psychiatric population had demonstrated positive correlations between BMI and activations in different regions of the operculum in response to consumatory food reward[29]. The frontal operculum is part of the gustatory cortex and has been described as more active in obese people in response of anticipatory food intake[28]. Significant negative correlations between body weight variations and grey matter volumes were found in the left postcentral gyrus, left hippocampus, as well as bilateral precuneus and thalamus. Functional imaging studies have demonstrated increased neural activity in the post-central gyrus of obese subjects[30, 31], as well as identified postcentral gyrus activations during food swallowing[32]. Moreover the left post-central gyrus has been described as significantly less dense in obese people, compared to lean subjects, suggesting its involvement in weight gain mechanisms. The hippocampus is part of the limbic region, which plays a role in the generation of affective responses to internal stimuli and receives projections from the orbitofrontal cortex, which integrates sensory and visceral afferents, motivating the individual to behave in a way that will alleviate hunger[33]. The hippocampus is a cerebral region where receptors for leptine, which levels reflect the body fat storage, have been found[34] and where leptine-induced changes in dendritic morphology have been described[35]. A recent study had also demonstrated that leptin administration was associated with decreases of protein kinase b in hippocampal and cerebellar regions[36] and that high-fat diets were associated with higher hippocampal oxidative stress in animal models[37]. Precuneus region also plays a role in appetite control as lowering of activity in this region has

been associated in functional studies with satiety. It has been also demonstrated that precuneus activity was inversely correlated with blood insulin variations in obese people only. Thalamus has also been demonstrated to play a role in hunger mechanism, as a relay point for perception and learning.

Significant positive correlations were found between ghrelin variations and the fusiform, superior temporal and frontal operculum regions. The frontal operculum region has already been described as part of the gustatory cortex and the fusiform cortex, in which activations have been found in appetite studies, was linked to the integration of visual appetising stimuli. Significant negative correlation was found in the caudate, which is interesting as well since functional studies have already associated weaker activation in the striatum with greater risk of overeating and weight gain[38], and have described initially decreasing levels of fasting ghrelin in patients treated with atypical antipsychotics. Recent research has suggested that ghrelin could promote and protect the dopaminergic nigrostriatal pathway[39] in which case the negative correlation finding would be surprising and rather reflect the global increase in the caudate related to the D2 antagonist effects on the nigrostriatal pathway while olanzapine-induced movement disorders are dose-related[40] and the average dosages were above 15 mg per day in our cohort.

Significative positive correlations have been found between leptin changes and grey matter density in precentral regions, which have been associated with satiety in many functional studies. A negative significative correlation was found between leptin changes and grey matter in right middle frontal, an area which has been associated with behavioural aspects of appetite and in bilateral precuneus, an area where

activations related to hunger have been described in functional neuroimaging studies[33]. Significant negative correlations have also been found in the hippocampus, a cerebral region with implications related to leptin levels that were discussed earlier.

Some regions emerged as correlated with many metabolic parameters variations. The right frontal operculum grey matter volume was found positively correlated with weight change, and ghreline level change, which makes sense since ghrelin is an orexigenic hormone, associated with meal initiation and feeding. It is interesting to relate this finding to other results from other structural studies in eating disorders that demonstrated significantly reduced volumes of the frontal operculum in anorexia nervosa patients compared to healthy controls[41]. The bilateral precuneus grey matter volume was found negatively correlated with weight change and leptin levels changes, which confirms the importance of this associative region in eating behaviours. The right and left hippocampus have been found significantly negatively correlated to body weight/leptin changes, which confirms the importance of limbic structures in the eating behaviours and suggests that smaller hippocampal volumes might be associated with increased risk of body weight gain, while leptin elevations might play a role in the weight gain or merely reflect this phenomenon.

Limitations

This study was limited to the examination of gray matter and we did not analyse the white matter since we did not have a specific hypothesis about it. Benzodiazepines and antidepressant medications were allowed and could also have been a confounding variable.

Conclusion

In conclusion, our results suggest that modifications of metabolic parameters for patients treated with olanzapine are correlated with different grey matter regions that have already been described as involved in appetite and food-intake control mechanisms. However these findings are only correlations and further studies are needed in order to understand the meaning and the direction of these associations. These results also should be compared or discussed in line with the data obtained by studies using functional brain imaging paradigms.

Acknowledgments

This study was funded by the Eli Lilly Chair of Schizophrenia at University of Montreal.

References

- 1) De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, van Winkel R, Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review, *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):295-303.
- 2) Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002 Apr;159(4):561-6.
- 3) Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH.

Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia, *J Clin Psychiatry*, 2004 2004;65 Suppl 7:4-18

4) Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):231-8.

5) Bai YM, Lin CC, [Chen JY](#), [Lin CY](#), [Su TP](#), [Chou P](#). Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*. 2006 Jul;163(7):1276-9.

6) Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pharmacol*. 2002, 2 :665-668.

7) Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*. 2001, 24 :RC19-21.

8) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50 1714-1719.

9) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001, 50 :707-709

10) Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001, 50 :2438-2443.

- 11) Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low Plasma Ghrelin is Associated with Insuline Resistance, Hypertension, and the Prevalence of Type 2 Diabetes, Diabetes. Vol. 52 October 2003, 2546-2553
- 12) Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med. 1999 Apr 20;130(8):671-80
- 13) Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. Nature. 2001 May 24;411(6836):480-4.
- 14) Della-Fera MA, Baile CA. Roles for melanocortins and leptin in adipose tissue apoptosis and fat deposition. Peptides. 2005 Oct;26(10):1782-7.
- 15) Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. Neuron. 2006 Sep 21;51(6):811-22
- 16) Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. Neuron. 2006 Sep 21;51(6):801-10.
- 17) Sentissi O, Epelbaum J, Olié JP, Poirier MF. Leptin and Ghrelin Levels in Humans with Schizophrenia during Different Antipsychotics Treatment : A Review, Schizophr Bull. Vol 34 no. 6 pp1189-1199, 2008
- 18) Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. Schizophr Res. 2008 Mar;100(1-3):70-85
- 19) Pannacciulli N, Le DS, Chen K, Reiman EM, Krakoff J. Relationships between Plasma Leptin Levels concentrations and Human Brain Structure: A Voxel-Based Morphometry study. Neurosci Lett. 2007, February 2, 412(3): 248-253.

- 20) Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DS, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1419-25.
- 21) McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR. Regional Change in Brain Morphometry in Schizophrenia associated with Antipsychotic Treatment, *Psychiatry Res*. 2006 Dec 1;148(2-3):121-32.
- 22) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis, *Arch Gen Psychiatry*. 2005 April Vol. 62, 361-370.
- 23) Girgis RR, Diwadkar VA, Nutche JJ, Sweeney JA, Keshavan MS, Hardan AY., Risperidone in First-Episode Psychosis: A longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study, *Schizophr Res*. 82 (2006) 89-94.
- 24) Stip E, Mancini-Marie A, Letourneau G, Fahim C, Mensour B, Crivello F, Dollfus S. Increased Grey Matter Densities in Schizophrenia Patients with Negative Symptoms after Treatment with Quetiapine: a Voxel-Based Morphometry Study, *Int Clin Psychopharmacol*. 2009, 24:34-41.
- 26) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
- 27) Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1992 Mar;6(3):201-8.
- 28) Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71-83.
- 29) Cornier MA, Von Kaenel SS, Bessesen DH, Tregellas JR. Effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):965-71.

- 30) Stice E., Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol.* 2008 Nov;117(4):924-35.
- 30) Gautier JF, Del Parigi A, Chen K, Salbe AD, Bandy D, Pratley RE, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA. Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes Res.* 2001 Nov;9(11):676-84.
- 31) Wang GJ, Volkow ND, Felder C, Fowler JS, Levy AV, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport.* 2002 Jul 2;13(9):1151-5.
- 32) Shibamoto I, Tanaka T, Fujishima I, Katagiri N, Uematsu H. Cortical activation during solid bolus swallowing. *J Med Dent Sci.* 2007 Mar;54(1):25-30.
- 33) Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Apr 13;96(8):4569-74.
- 34) Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1792(5):401-8.
- 35) O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Aug;35(4):559-72.
- 36) Burgos-Ramos E, Chowen JA, Argente J, Barrios V. Regional and temporal differences in leptin signaling in rat brain. *Gen Comp Endocrinol.* 2010 Feb 4.
- 37) Morrison CD, Pistell PJ, Ingram DK, Johnson WD, Liu Y, Fernandez-Kim SO, White CL, Purpera MN, Uranga RM, Bruce-Keller AJ, Keller JN. High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice:

implications for decreased Nrf2 signaling. *J Neurochem.* 2010 Sep;114(6):1581-9.
doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06865.x

38) Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol.* 2008 Nov;117(4):924-35.

39) Andrews ZB, Erion D, Beiler R, Liu ZW, Abizaid A, Zigman J, Elsworth JD, Savitt JM, DiMarchi R, Tschoep M, Roth RH, Gao XB, Horvath TL. Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *J Neurosci.* 2009 Nov 11;29(45):14057-65.

40) Mamo C, Kapur S. Antipsychotic Drugs. in *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, Offermans S and Rosenthal W, eds.; Springer; 2nd edition, 2008, p. 181.

41) Joos A, Klöppel S, Hartmann A, Glauche V, Tüscher O, Perlov E, Saum B, Freyer T, Zeeck A, Tebartz van Elst L. Voxel-based morphometry in eating disorders: correlation of psychopathology with grey matter volume. *Psychiatry Res.* 2010 May 30;182(2):146-51

4.9. Associations entre les changements au score total de PANSS et les structures cérébrales chez des patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

D'abord, nous nous sommes intéressés aux changements aux sous-échelles ainsi qu'au score global à l'échelle PANSS chez les 20 patients qui ont débuté l'étude, sans nécessairement effectuer les 2 examens de résonance magnétique, à différents

moments de l'étude. Nous avons effectué des tests t de Student pour données appariées en comparant les valeurs de base aux valeurs obtenues au terme de l'étude.

Le tableau IX résume les moyennes et écarts types de variations dans les sous-échelle de symptômes positifs, de symptômes négatifs, de symptômes généraux de psychopathologie, de même qu'au niveau du score global.

Tableau IX : Variations de données cliniques de l'échelle PANSS chez les patients schizophrènes entre le début et la fin d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

	Moyenne	Écart type
PANSS échelle de symptômes positifs	- 2,60	10,24
<i>PANSS – échelle de symptômes négatifs</i>	<i>0,00</i>	<i>5,08 ⁽¹⁾</i>
PANSS – échelle de symptômes généraux	- 3,55	4,37
PANSS – score global	-6,10	17,12

En italique : $p \lesssim 0.05$ pour le test t de Student pour données appariées.

1) $p = 0.015$

Nous avons aussi analysé les corrélations entre les changements au score total de PANSS et les diverses régions cérébrales chez les patients schizophrènes après 16 semaines de traitement à l'olanzapine. Les résultats de ces analyses de corrélation se retrouvent dans le tableau X et ont été effectués, à l'instar des analyses décrites dans l'article à la section précédente, chez les 17 patients qui ont passé deux examens.

Tableau X : Corrélations entre les volumes de matière grise et les variations de scores globaux au PANSS chez les patients schizophrènes traités pendant 16 semaines avec l'olanzapine.

	D/G	Régions basées sur l'atlas AAL	Coordonnées MNI			Voxels	Score -Z	P	r
			X	Y	Z				
Corrélations positives entre les changements au PANSS et les structures cérébrales	D	Précentral	30	-15	-38	45	1,79	0,036	0,965
	D	Noyau Caudé	11	7	7	72	1,75	0,040	0,953

Corrélations négatives entre les changements au PANSS et les structures cérébrales	D	Gyrus Angulaire	41	-51	36	2066	3,09	0,001	-0,637
	G	Gyrus Supramarginal	-47	-36	28	5554	2,85	0,002	-0,419
	D	Précunéus	12	-52	54	11104	2,44	0,007	-0,656
	D	Gyrus frontal moyen	27	34	32	3803	2,33	0,010	-0,508
	D	Operculum Frontal Inférieur	43	6	22	393	2,16	0,015	-0,862
	G	Gyrus Temporal Supérieur	50	-40	19	208	1,98	0,025	-0,699
	G	Gyrus Frontal Supérieur	-12	47	48	156	1,82	0,029	-0,756

AAL : Automated Anatomical Labeling ; MNI : Montreal Neurological Institute

4.10. Activations cérébrales liées aux stimuli appétissants chez les sujets schizophrènes comparativement aux contrôles sains.

Le troisième article s'intitule : *Appetite dysfunction in schizophrenia: A neural substrate* et a été soumis à la revue *Schizophrenia Bulletin*. Il décrit les différences entre les patterns d'activations cérébrales chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets contrôles lorsqu'ils sont exposés à des stimuli appétissants.

Appetite dysfunction in schizophrenia: A neural substrate evidence

Ovidiu V. Lungu^{1,2}, Karyne Anselmo^{1,3}, Geneviève Letourneau^{1,2,3}, Adrianna

Mendrek^{1,3}, Benjamin Stip⁴, Olivier Lipp^{1,3}, Pierre Lalonde^{1,3}, Lahcen Ait Bentaleb^{1,3},

Emmanuel Stip^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada,

²Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada,

³Centre de Recherche Fernand Seguin, associated with Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada,

⁴École Polytechnique de Montréal, Montreal, Québec, Canada

Introduction

Ten years after Bleuler¹, Kretschmer² in 1921, described that half of his schizophrenia patients (N=175) were “leptosome”, meaning that they had a very slim morphotype. One century later we are accustomed to an opposing description based on evidence that there are conditions in schizophrenia linked to an increased or dysregulated appetite³. Starting with Bruch⁴, who suggested that overeating in schizophrenia is an adaptive defense against stress in the maintenance of self-control, many studies systematically found that patients with schizophrenia have alarmingly higher rates of obesity, dyslipidemia and diabetes than non-schizophrenic individuals in the general population⁵. Also, compared with healthy individuals, these patients have a 20% shorter life expectancy and more frequent cardiovascular disorders accounting for more premature deaths than suicide⁶. Despite this evidence, we still do not understand the mechanisms leading to the association of schizophrenia with malfunctions in eating behaviors.

The problem arises from the fact that eating behaviors are complex and dynamic systems are expressed in many phenomenological variations and associated with various psychoneuroendocrine processes. High food intake in schizophrenia might be due to intrinsic perturbations in eating motivation or to an increased reactivity to external eating cues induced by treatment with atypical antipsychotics⁷. Therefore,

two possible mechanisms can lead to these metabolic side effects. Schizophrenia per se may alter the hormonal balance regulating the appetite, with the antipsychotic medication merely amplifying this imbalance^{8,9}. Alternatively, schizophrenic individuals may be similar to their healthy counterparts prior to antipsychotic treatment, which then induces the metabolic changes as suggested by the associations found between several genes and antipsychotic-induced weight gain in chronic schizophrenia¹⁰⁻¹².

One marker of metabolic changes underlying the appetite dysregulation may be found in brain functioning in response to the cognitive processing of appetitive stimuli. For example, positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques have been used to investigate functional changes in brain activity in relation to anorexia nervosa (AN)^{13,14}. A comprehensive review of many PET and fMRI studies targeting AN patients found that frontal brain regions showed hyperactivity in patients compared to healthy control, whereas temporal and parietal areas displayed hypoactivity in tasks that required cognitive processing of food images¹⁵.

In the current study we investigate the similarities and differences in brain functioning associated with cognitive processing of appetitive images between a group of medicated schizophrenic patients and group of healthy controls. To date, the neural correlates of abnormal eating behaviors in schizophrenia patients are unknown. Our goal was to relate our findings to those from past studies involving mainly healthy controls and patients with eating disorders.

Method

Participants

Twenty-five patients with schizophrenia, fulfilling the DSM-IV criteria, and 11 healthy individuals participated in this study. All signed an informed detailed consent form approved by the ethics committee prior to participation in the study. Three patients were not taking any antipsychotics at the time of recruitment, while the others were taking one or more antipsychotics that did not include olanzapine (Table 1). Of all the patients, 20 successfully completed the clinical assessment and the imaging session whereas in the control group only 10 were considered for analysis as one participant displayed unusually large ventricles which posed a challenge for the brain normalization process. Data from this individual were collected, but not included in analysis.

Task description and experimental design

In the fMRI session, subjects participated in a passive viewing task during two experimental conditions: Appetizing (AC) and Neutral (NC). Ten blocks of 11 pictures each were presented in total with 5 blocks in the NC condition (emotionally neutral pictures such as a tourist, rocks, etc.) and 5 blocks in AC condition (images of food pictures: cakes, pizza, etc.). The two categories of pictures were selected from the IAPS (International Affective Picture System)¹⁶ and were matched as much as possible in terms of visual complexity. The blocks lasted 31.68 seconds and were separated by resting periods of 14.4 seconds, during which subjects watched a cyan screen. A passive viewing task was used to avoid recruiting other cognitive processes

in conjunction with the presentation of the stimuli. Given that appetite is a state that may last for some time after food stimuli are presented, the neutral images were always presented first and the appetitive ones last (Fig. 1A), ensuring that appetite was not provoked during the NC condition. The subjective responses to food images were assessed at the end by asking subjects to rate the average intensity of the appetite felt during the session, on a visual analog rating scale ranging from 0 (not appetizing at all) to 5 (biggest appetite ever had in one's lifetime).

Clinical assessment and physiological measures

Patients were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁷, and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)¹⁸. They were asked to eat a meal 3 hours before the experiment and to avoid eating any more as well as drinking alcoholic, fruit juice or caffeine-containing beverages after the meal. They also completed the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ)¹⁹ to assess their appetite and eating-related behavior, the Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND)²⁰ and were asked to rate their hunger on a scale from 0 (not hungry) to 5 (extremely hungry) before the scan. Weight, waist circumferences, and BMI (Body Mass Index) were documented for each patient together with samples taken for fasting glucose, insulin, prolactin, leptin, ghrelin and lipids. Patients did not differ from control in gender, age, weight, BMI, and TFEQ score.

Imaging parameters

A 3 Tesla whole Body MR System (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems,

Erlangen, Germany) was used for image acquisition. Structural images were acquired in sagittal plane by using an MPRAGE imaging sequence (176 slices, TR = 13 ms; TE = 4.92 ms; FA = 25°; FoV=256mm²; matrix size = 256x256; slice thickness = 1mm, voxel size=1mm³). Whole brain fMRI was performed using an echo-planar imaging (EPI) sequence measuring blood oxygenation level dependent (BOLD) signal (TR = 3000ms; TE = 30 ms; FA = 90°; FoV = 224mm²; matrix size = 64x64; slice thickness = 3.5 mm, voxel size=3.5mm³; 41 slices, 160 volumes). Functional slices were oriented in transverse plane and were angled to be parallel to the AC-PC line. An inline retrospective motion correction algorithm was employed while the EPI images were acquired.

Data analysis.

Brain Voyager QX (Brain Innovation B.V., Maastricht, the Netherlands) software was used for fMRI data preprocessing and analysis. The functional bi-dimensional images were preprocessed to correct for the difference in time slice acquisition. In addition to linear detrending, a high-pass filter of three cycles per time course (frequency domain) was applied to the corrected 2D slices. Then the functional series was preprocessed to correct for possible motion artifacts and to ensure that movements in any direction did not exceed 3 mm. These images were subsequently used to reconstruct the 3D functional volume for each subject and run. The 3D functional volume was aligned with the corresponding anatomical volume, and both were normalized to standard Talairach space²¹. Spatial smoothing using a Gaussian kernel at 8 mm full width at half maximum (FWHM) was applied to the 3D functional data. A blocked-design approach was employed for data analysis. Two

predictors were defined (Appetitive and Neutral), corresponding to the blocks of presentation of appetitive and neutral images. These predictors were entered as fixed factors in a single subject GLM (General Linear Model), then the parameters of this GLM were subsequently entered into a second level of analysis corresponding to a random-effect GLM that was used for group analysis²². The parameters of this latter model were estimated voxelwise for the entire brain and activation maps were computed for various contrasts between the predictors. The criteria used to display the activation maps were a cluster size of 108 adjacent significant voxels (1x1x1 mm) and a statistical threshold for each voxel in the cluster $p < 0,005$ (uncorr.).

We were interested in three main contrasts in our analysis. First we sought to reveal the brain areas commonly activated in both groups in which the BOLD signal was greater during appetitive than during neutral blocks (Fig. 1B). The other two contrasts targeted the interaction effects between the type of blocks and the two groups, identifying the brain regions where the difference in BOLD signal between AC and NC was significantly greater in one group than in the other (e.g. patients vs. healthy and vice-versa). Subsequently, clusters obtained as a result of these contrasts were defined as regions-of-interest (ROIs) and further GLM analyses were performed separately for each of them by taking into account the BOLD signal averaged over all voxels in the ROI and using SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Brain regions sensitive to appetitive stimuli common to schizophrenic and healthy

individuals.

The contrast AC>NC performed for all subjects regardless of their group membership revealed 6 clusters of activation distributed in left premotor and primary sensory cortices, left insula, and inferior temporal and parietal left cortices. Detailed ROI analyses showed that in insula and primary sensory cortex the significant difference in brain activity came primarily from a ‘deactivation’ during the neutral blocks in both groups (Fig. 2A). In posterior insula and primary sensory areas healthy subjects displayed greater activation during appetitive blocks than schizophrenic patients ($p<0,05$). In inferior temporal gyrus and left premotor area both groups showed not only significant differences in BOLD signal between appetitive and neutral stimuli ($p<0,005$), but also a significant ‘activation’ of these areas relative to the baseline during appetitive stimuli ($p<0,05$) (Fig. 2B). Also, in these areas the BOLD signal was significantly higher in healthy subjects than in schizophrenic patients, for both types of stimuli ($F_{1,28} = 4,59$, $p<0,05$ in inferior temporal gyrus and $F_{1,28} = 7,07$, $p<0,05$ in premotor area). In the left inferior parietal lobule, while the difference between AC and NC was significant in both groups ($p<0,05$), the BOLD signal was neither significantly activated, nor ‘deactivated’ relative to the baseline for the schizophrenic patients. In healthy subjects however, besides a significant activation above baseline in AC, we also observed a significantly higher overall activation for healthy subjects relative to the schizophrenic patients ($F_{1,28} = 5,32$, $p<0,05$). Although we identified a set of regions for which the difference between AC and NC was significant in both groups, we also observed that the brain activity was significantly higher in healthy subjects than in patients during appetitive stimuli in five of these areas (posterior insula,

primary sensory, premotor, inferior temporal and parietal cortices). This indicates that even in commonly activated regions pertaining to the treatment of appetitive information we found a hypo-activity when comparing patients with controls.

Brain regions sensitive to appetitive stimuli in schizophrenic patients

The interaction contrast between the type of stimuli and the two groups revealed seven regions in which the difference in BOLD signal between appetitive and neutral stimuli was higher for patients than for healthy individuals. However, in only three of these regions was the interaction effect also accompanied by a significant difference between appetitive and neutral stimuli among schizophrenic patients (red thalamic nucleus $F_{1,19} = 8,98$, $p < 0,05$, parahippocampal gyrus $F_{1,19} = 14,73$, $p < 0,05$ and middle frontal gyrus $F_{1,19} = 8,53$, $p < 0,05$) (regions I, II and IV in Figure 3A). In the other regions, the interaction effect actually originated from a significant, but opposite difference between neutral and appetitive stimuli in the healthy subjects (e.g. posterior cingulate gyrus, region III in Figure 3A).

Brain regions sensitive to appetitive stimuli in healthy subjects

The second interaction contrast revealed just two clusters bilaterally in the inferior parietal lobules (IPL) which were significantly more active in healthy individuals than in patients when comparing appetitive and neutral blocks of stimuli (Figure 3B). Pairwise comparisons showed that in these regions there was a significant difference between the two groups only during the appetitive ($F_{1,28} = 13,49$, $p < 0,05$ in the right IPL and $F_{1,28} = 12,61$, $p < 0,05$ in the left IPL), but not during the neutral blocks

($F_{1,28} = 0,87$, $p=0,35$ in the right IPL and $F_{1,28} = 2,18$, $p=0,15$ in the left IPL).

Metabolic and neuronal correlates in schizophrenic patients

We found that the patients' PANSS scores on the negative and general psychopathological scales correlated negatively and significantly with the fasting blood glucose level [$r=-0,46$, $N=20$, $p<0,05$ for negative and $r=-0,44$, $N=20$, $p<0,05$ for general psychopathological scale]. The fact that patients with higher negative or general PANSS scores tend to have lower blood sugar levels may suggest that some of the symptoms typically associated with schizophrenia (e.g. nonspecific dysphoria, anxiety, poor attention) may originate from neuroglycopenia, the shortage of glucose in the brain. We also observed a positive and significant correlation between patients' scores on the disinhibition scale of the TFEQ test and PANSS scores on the positive scale [$r=0,44$, $N=18$, $p<0,05$], indicating that the increased presence of positive symptoms is associated with a lack of appetite-related behavioral control. This relationship was paralleled by a positive and significant correlation between neuronal activity during appetitive stimuli in the left middle frontal gyrus (region IV in Figure 3A), a region that has been described as involved in action planning, as well as with PANSS positive symptoms scale scores [$r=0,46$, $N=20$, $p<0,05$].

Further correlation analyses revealed several significant correlations between metabolic measures collected from the patients and the differences in BOLD signal between appetitive and neutral stimuli. Thus, we found that ghrelin blood concentrations correlated positively with the activation levels in posterior cingulate [$r=0,47$, $N=18$, $p<0,05$], parahippocampal [$r=0,54$, $N=18$, $p<0,05$] and lingual gyri

[$r=0,51$, $N=18$, $p<0,05$]. Also, leptin and prolactin concentrations correlated positively with the activation in the left middle frontal gyrus [$r=0,47$, $N=19$, $p<0,05$ for leptin and $r=0,62$, $N=17$, $p<0,05$ for prolactin], whereas the glucose level correlated inversely with the difference in BOLD signal between appetitive and neutral stimuli in the medial frontal gyrus [$r=-0,51$, $N=20$, $p<0,05$], indicating that processing of food-related information in these areas was related to the appetite regulation. Finally, we observed a positive correlation between the scores on the dietary restraint scale of the TFEQ questionnaire and the activation in the red thalamic nucleus [$r=0,52$, $N=18$, $p<0,05$] and a negative correlation with the activation in the right middle frontal gyrus [$r=-0,53$, $N=18$, $p<0,05$]. This result shows that dietary restraint is associated with a subcortical and not cortical treatment of food-related information.

In the left parahippocampal gyrus and only for the patient group, we found a significant dissociation between the BOLD signal changes corresponding to appetitive images from that related to neutral images as a function of time. Specifically, the level of the BOLD signal increased linearly over time during appetitive blocks and decreased during neutral blocks (Figure 4, patient group). A hierarchical step-wise regression model with the BOLD signal as a dependent variable as well as type of stimulus (appetitive vs. neutral), block number and the interaction between these two variables as predictors entered in the model in this order confirmed the temporal dissociation of the neuronal activation, given that the interaction term was found to be significant ($p<0,01$). Based on previous neuroimaging studies^{23,24}, which found increased parahippocampal activity in response to food-related stimuli during hunger, but not satiety, the pattern of activity

in the same region in our study is likely related to the hunger state induced by the appetitive stimuli that is increasing over time in patients. Together with the positive correlation between ghrelin blood concentration and neural activity in the same region, these findings suggest that schizophrenic patients are more sensitive to food-related information than controls.

Discussion

The present study is the first to investigate the commonalities and differences in brain functioning during cognitive processing of appetitive stimuli in a group of healthy subjects and a group of patients suffering from schizophrenia. We found that schizophrenic patients, to a certain extent, engage the same neuronal network as the control subjects during cognitive processing of appetitive items. This network encompasses the insular cortex, primary sensory and premotor areas, as well as inferior temporal and parietal cortices. In addition, we found regions that were specific to each group in response to appetitive stimuli. For instance, we observed that patients used some regions in the red thalamic nucleus, parahippocampal gyrus and the middle frontal lobe to a greater extent than their healthy counterparts during appetitive stimuli, whereas the healthy subjects bilaterally engaged the IPL significantly more.

Regarding the areas commonly found in both groups, the neuroimaging literature on anorexia nervosa (AN) has often reported the involvement of inferior temporal and parietal cortices in tasks requiring cognitive processing of food stimuli¹⁵. However, a common caveat in these studies (and indeed in many neuroimaging reports) is that

authors often present differences between conditions across groups, without specifying whether the BOLD signal was above or below baseline in a given individual condition. For example, in our study we can see that the same absolute difference between appetitive and neutral condition may arise from the appetitive condition being activated above baseline (e.g. region I in Figure 2B) or from the neutral condition being significantly ‘deactivated’ relative to the baseline while the appetitive condition is not different from the baseline itself (e.g. region I in Figure 2A). In Santel et al. (2006) paper 25, the authors have reported the IPL as being significantly more active for healthy controls than patients when testing the difference between ‘food’ versus ‘non-food’ conditions. However, from the results presented in this manner, one cannot infer whether the BOLD signal in the IPL was significantly activated above baseline or not during the ‘food’ condition in either of the two groups of subjects.

In our study, we found that in half of the regions in the commonly engaged network, the difference between the two conditions came not from a higher activity during appetitive blocks, but from a ‘deactivation’ relative to the baseline during neutral blocks. Given the difficulty in interpreting the neural correlates of ‘deactivations’, we believe that these regions should be reported, but discarded from a model seeking to unravel the brain functioning during cognitive processing of appetitive information. This leaves only three common regions between healthy and schizophrenic patients: the left premotor area and the left inferior temporal and parietal cortices. It has to be mentioned that although in all of these regions the difference between appetitive and neutral blocks was significant for both groups, the overall activation levels were significantly smaller in patients than in controls. One interpretation of these findings

is that the neural network that remains intact in patients and is involved in the cognitive processing of appetitive visual information, functions at a lower level than in healthy individuals. This may suggest that non-olanzapine treated patients present a reduced level of functioning in the neural network dealing with processing of appetitive information.

The red thalamic nucleus, left parahippocampal gyrus and left middle frontal gyrus were activated specifically in the schizophrenic patients during appetitive blocks, with the parahippocampal gyrus becoming more active as the exposure to appetitive stimuli increased. This finding supports the idea that the specific neural correlates of dysfunctional eating behavior in schizophrenia include brain regions involved in action planning and homeostatic regulations²⁶.

This is in concordance with a new perspective of eating as an automatic behavior²⁷ and the evidence that schizophrenic individuals are more sensitive to external cues⁷. Two areas in IPL, were bilaterally found to be specific to healthy controls, but not to schizophrenic patients during processing of appetitive information. This finding is consistent with neuroimaging studies of anorexia nervosa¹⁵ which consistently reported a hypoactivation in these regions in AN patients relative to healthy controls. Also, activity in parietal cortex has been associated positively with food rewards and satiation in healthy individuals²⁸ and with mood regulation in anorexia and bulimia nervosa²⁹.

Conclusion

Our study is the first to show that there is a specific neural substrate associated with cognitive processing of food-related stimuli and a possible dysregulation of appetite-related behavior (dietary restraint) in schizophrenia. This cerebral mechanism seems to indicate that homeostatic signals are modified by the presence of schizophrenic or psychotropic medications. The present experiment can not differentiate the influence of medication from intrinsic perturbations, given that patients were not drug naïve. We are thus in the process of testing the role of olanzapine treatment in appetite modulation in another ongoing study.

However there is a lack of epidemiological data concerning eating behavior and habits variables. Further profiling of phenotypic patterns of eating behaviors in schizophrenia will help in clarifying the links between appetite dysregulation and classical symptoms of schizophrenia, as well as to determine whether those clinical characteristics represent distinct comorbid entities, or rather different symptoms reflecting the same basic pathophysiological process. Our results suggest that hypothalamic regulation of physiological feeding signals might be disturbed or overridden by cortical signals related to emotions and environments in schizophrenia. As aberrant salience has been proposed as an explicatory hypothesis to schizophrenia, this article also raises the question of whether salience of the motivation to eat could be another feature of a global dysregulation in schizophrenia.

Disclosures and acknowledgments

Dr. Emmanuel Stip is the Eli Lilly Canadian Chair in Schizophrenia. This study was conducted as part of investigator initiated trials (No: clinical trial:NCT 00290121)

funded by Eli Lilly Canada.

Tables et Figures.

Table 1. Demographic characteristics of the participants.

		SZ	CT	U	P
		(m±SD)	(m±SD)		
Age (years)		34,50 ± 10,12	35,20 ± 10,27	44,00	0,649
Weight (kg)		78,30 ± 17,28	75,32 ± 12,17	47,50	0,850
BMI		26,62 ± 5,34	25,07 ± 2,76	45,00	0,705
TFEQ	Factor 1	7,60 ± 3,17	7,20 ± 2,30	46,50	0,789
	Factor 2	5,10 ± 2,88	4,00 ± 3,37	37,5	0,340
	Factor 3	4,10 ± 2,42	2,70 ± 2,41	33,00	0,193
		15 – Risperidone			
		6 – Quetiapine		N/A	
Medication		2 – Haloperidol			
		1 – Clozapine			
		1 – Perphenazine			
		3 – no medication			

TFEQ (Three-Factor Eating Questionnaire)

BMI (Body Mass Index)

Figure 1. The experimental block design and Venn diagram indicating the cerebral regions sought to be identified in the study.

1.A. The experimental block design. Five blocks of 31.68 seconds containing each 11 neutral (NC condition) or appetizing (AC condition) stimuli were presented to the participants. Each block was preceded by a rest period of 14.4 seconds. To ensure that the appetite was not triggered during neutral stimuli presentation, the appetizing blocks were always presented last.

1.B. Venn diagram indicating the sets of brain regions sought to be identified in the current study: areas sensitive to the presentation of appetizing stimuli common to both healthy controls and schizophrenia patients (the intersection of the two sets), specific to patients (red set) and specific to healthy participants (blue set).

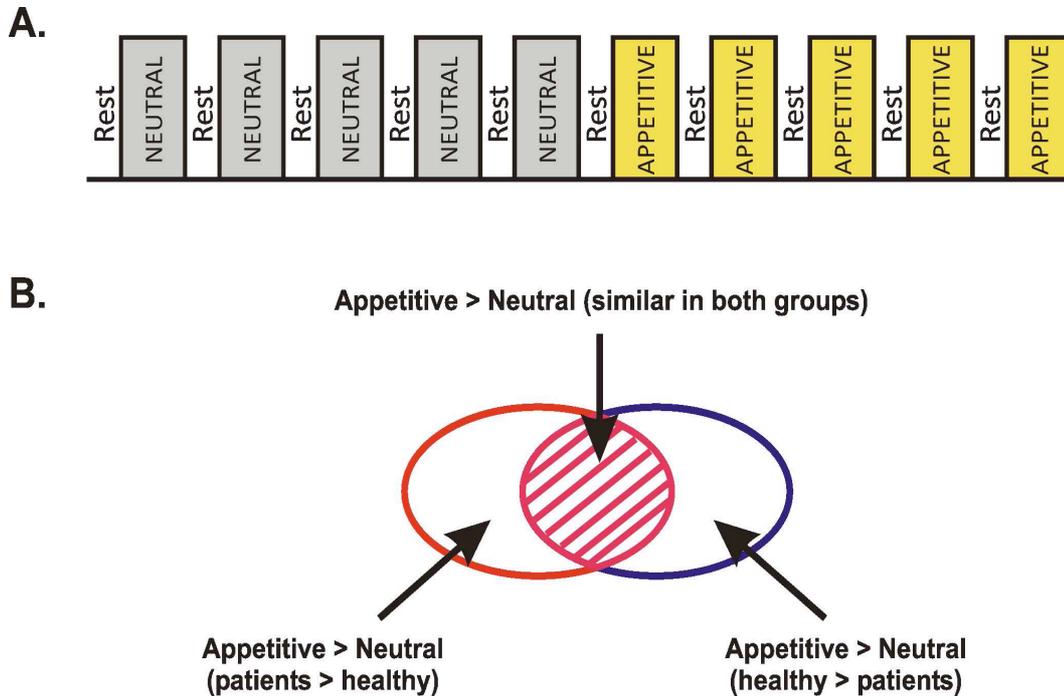
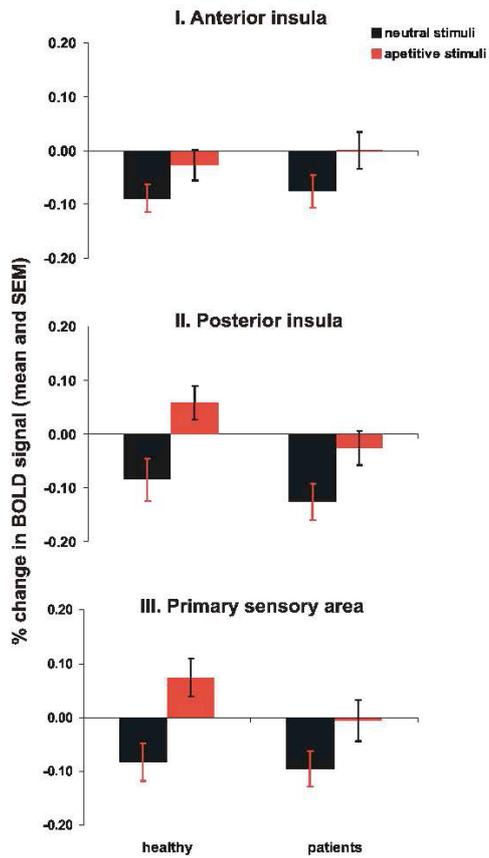
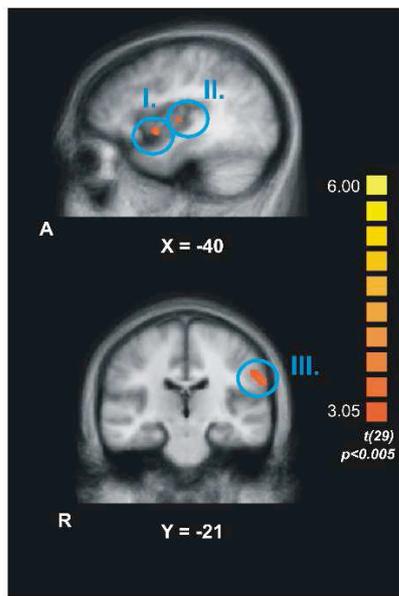


Figure 2. Brain regions more sensitive to appetitive than neutral condition in both groups.

2.A. Brain regions more sensitive to appetitive than neutral condition in both groups and for which the difference between the two conditions originated primarily from a 'deactivation' relative to the baseline during the neutral condition.

2.B. Brain regions more sensitive to appetitive than neutral condition in both groups and for which the difference between the two conditions originated primarily from a significant activation relative to the baseline during the appetitive condition.

A.



B.

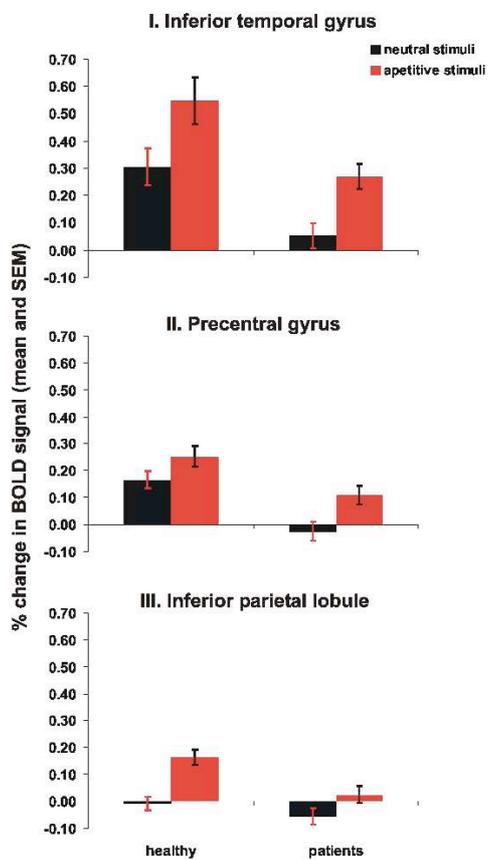
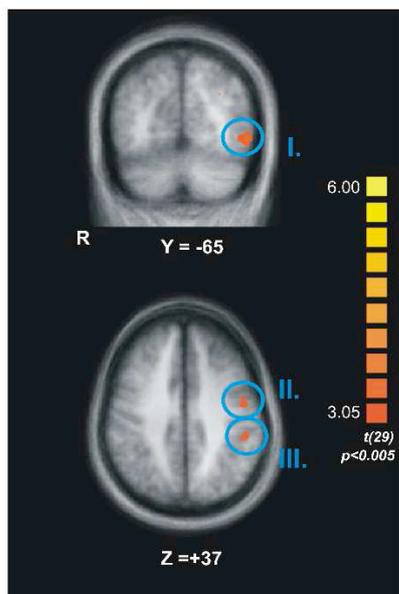


Figure 3. Brains areas in which there was a significant interaction effect (Group x Condition).

3.A. Brain areas in which there was a significant interaction effect (Group x Condition). In only three of these regions (red thalamic nucleus, parahippocampal gyrus and middle frontal gyrus) patients showed a significant difference between the two condition (AC>NC). In the remaining areas, the interaction effect originated from a reversed pattern (NC>AC) observed in the healthy controls group (e.g. posterior cingulate gyrus).

3.B. Brain areas in which there was a significant interaction effect (Group x Condition) and in which healthy controls showed a significant difference between the two condition (AC>NC) relative to the schizophrenia patients.

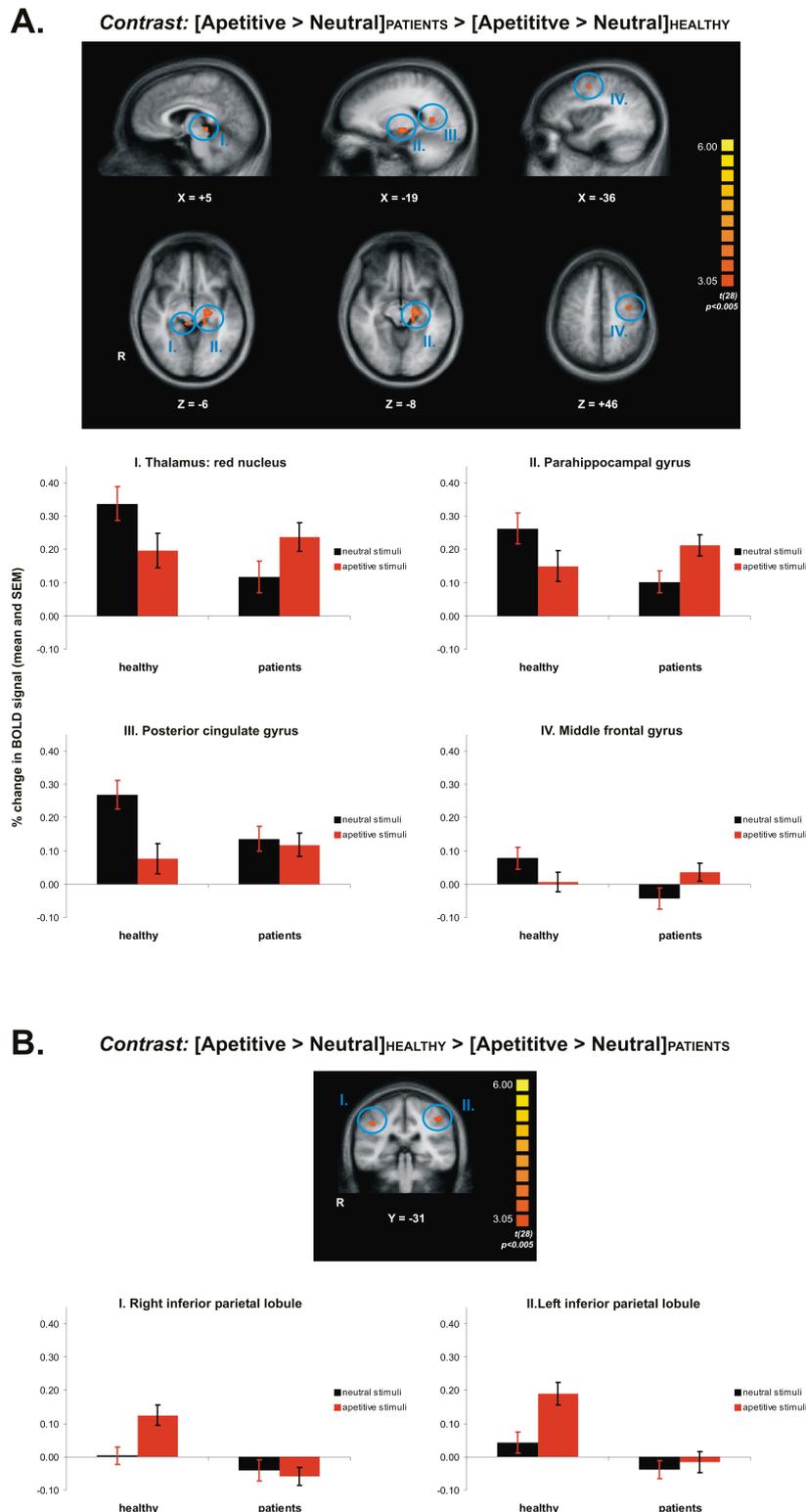
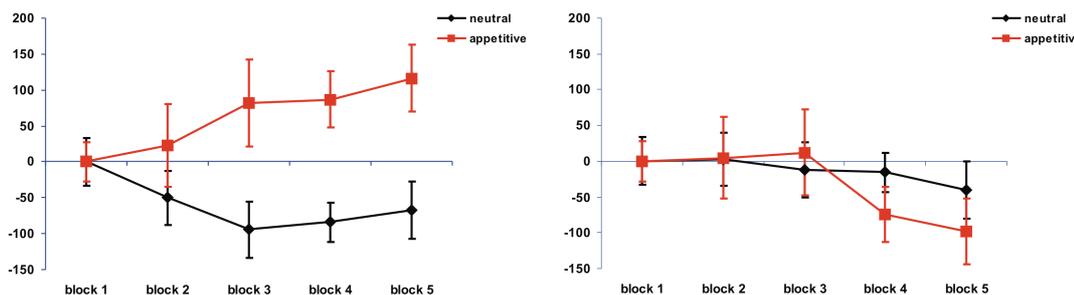


Figure 4. BOLD signal changes in the left parahippocampal gyrus over time during appetitive and neutral blocks for patients and control groups.

In the left parahippocampal gyrus and only for the patient group, the level of the BOLD signal increased linearly over time during appetitive blocks and decreased during neutral blocks. The signal changes over time were expressed as percentages relative to the level observed during the first block.



References

1. Bleuer E. Textbook of psychiatry (published originally in 1911). New York: Maximilian Co.; 1924.
2. Kretschmer E. Physique and Character An Investigation of the Nature of Constitution and of the Theory of Temperament. New York: Harcourt, Brace & Co.; 1925.
3. Anselmo K, Stip E, Mancini-Marie A, et al. Ghrelin and leptin serum levels in olanzapine-induced eating behavior control disinhibition: A prospective study. *Schizophrenia Research* 2008;98(February, Supplement):22.
4. Bruch H. Eating disorders and schizophrenia. In: Usdin GL, Bruch H, eds. *Psychoneurosis and Schizophrenia*. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1966:113-124.
5. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68 Suppl 1:20-27.
6. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68 Suppl 4:4-7.
7. Sentissi O, Viala A, Bourdel MC, Kaminski F, Bellisle F, Olie JP, Poirier MF. Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients. *International clinical psychopharmacology* Sep

2009;24(5):257-264.

8. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *Journal of clinical psychopharmacology* Aug 2001;21(4):369-374.

9. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* Aug 6.

10. Sengupta SM, Klink R, Stip E, Baptista T, Malla A, Joober R. Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naive patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* Dec 1 2005;80(1):131-133.

11. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* May;35(6):1315-1324.

12. Liu YR, Loh EW, Lan TH, et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *The pharmacogenomics journal* Feb;10(1):30-39.

13. Kaye WH, Bailer UF, Frank GK, Wagner A, Henry SE. Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & behavior* Sep 15 2005;86(1- 2):15-17.

14. Wagner A, Aizenstein H, Mazurkewicz L, et al. Altered insula response to taste stimuli in individuals recovered from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* Feb 2008;33(3):513-523.

15. van Kuyck K, Gerard N, Van Laere K, Casteels C, Pieters G, Gabriels L, Nuttin B. Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional

- neuroimaging studies. *Journal of psychiatric research* Sep 2009;43(14):1133-1145.
16. Lang PJ, Öhman, A. & Vaitl, D. *The International Affective Picture System (photographic slides)*. Gainesville: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.; 1988.
 17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987;13(2):261-276.
 18. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research* Jul-Aug 1990;3(4):247-251.
 19. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of psychosomatic research* 1985;29(1):71-83.
 20. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of behavioral medicine* Apr 1989;12(2):159-182.
 21. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical Publishers, New York 1988.
 22. Penny WD, Holmes AJ. Random-Effects Analysis. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, et al., eds. *Human Brain Function*. 2nd. ed. London: Academic Press; 2003.
 23. Cheng Y, Meltzoff AN, Decety J. Motivation modulates the activity of the human mirrorneuron system. *Cereb Cortex* Aug 2007;17(8):1979-1986.
 24. Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA. Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Annals of the New York Academy of Sciences* Jun 2002;967:389-397.

25. Santel S, Baving L, Krauel K, Munte TF, Rotte M. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain research* Oct 9 2006;1114(1):138-148.
26. Cornier MA, Von Kaenel SS, Bessesen DH, Tregellas JR. Effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues. *The American journal of clinical nutrition* Oct 2007;86(4):965-971.
27. Cohen D, Farley TA. Eating as an automatic behavior. *Preventing chronic disease* Jan 2008;5(1):A23.
28. Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Apr 13 1999;96(8):4569-4574.
29. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Wagner A. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiology & behavior* May 19 2005;85(1):73-81.

4.11. Modifications des activations cérébrales en lien avec les troubles de l'appétit chez les patients schizophrènes au cours d'un traitement avec l'olanzapine.

Un quatrième article s'intitule: *Neural Changes Associated with Metabolic and Cognitive Correlates of Appetite Dysfunction in Schizophrenic Patients Following Olanzapine Treatment* et a été soumis à l'*American Journal of Psychiatry*. Il décrit les différences entre les patterns d'activations cérébrales chez les patients schizophrènes avant et après reçu de l'olanzapine pendant 16 semaines, suggérant des modifications fonctionnelles au niveau de la gestion des stimuli appétissants en lien avec ce traitement antipsychotiques.

Neural Changes Associated with Metabolic and Cognitive Correlates of Appetite Dysfunction in Schizophrenic Patients Following Olanzapine Treatment

Emmanuel Stip^{1,2} Ovidiu V. Lungu^{1,3}, Karyne Anselmo^{1,2}, Geneviève Letourneau^{1,2},
Adrianna Mendrek^{1,2}, Benjamin Stip⁴, Olivier Lipp^{1,3}, Pierre Lalonde^{1,2}, Lahcen Ait
Bentaleb^{1,2}

¹*Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

²*Centre de Recherche Fernand Seguin, associated with Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

³*Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de gériatrie de Montréal, associated with Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

⁴*École Polytechnique de Montréal, Montreal, Québec, Canada*

Introduction

There is increasing evidence that some atypical antipsychotics, including olanzapine, can produce metabolic side effects. In fact, a recent meta-analysis confirmed that olanzapine treatment resulted in more weight gain, cholesterol and glucose elevation than all other second generation antipsychotics, except for clozapine (1). For instance, it has been shown that olanzapine produced statistically more weight gain than risperidone (mean difference: 2,44 Kg), aripiprazole and ziprasidone (mean difference: 3,9 kg and 3,82 kg, respectively). Naturalistic and controlled clinical trials (2-6) suggest that one of the ways olanzapine can lead to changes in the patterns of food intake is by increasing appetite (7-11) preference for certain diet (12, 13).

Moreover, it has been suggested that antipsychotics in general can contribute to decreased caloric dissipation via diminished physical activity (5), due to their sedative effects (14). However, Gothelf and colleagues (12) prospectively measured BMIs, caloric intake, and energy expenditure in 10 olanzapine-treated subjects and in a matched group of patients treated with haloperidol and found that at the 4-week follow-up, patients had increases in both caloric intake and in BMI, without any change in their resting and daily energy expenditure. Thus, caloric intake seems to play an important role in olanzapine-induced weight gain. Indeed, one study found that 22,2% of the female patients and 6,4% of the males fulfilled criteria for binge eating disorder when both clozapine and olanzapine were taken together (15).

As this brief survey of the literature illustrates, long-term treatment with olanzapine in schizophrenia could lead to significant weight gain and its associated health problems, such as diabetes and heart disease. With the increased prevalence of metabolic illness in schizophrenia, it is of great clinical importance to determine to what extent the olanzapine induces changes that reflect trait and state eating behaviors. To date, the associations between behavioral phenotypes and genetic variability in psychotropic medication responses, including the effects on obesity are still unknown. For instance, both the motivational salience to eat and the factors involved in eating termination as a function of the hedonic value of food are all insufficiently investigated. In turn, how these relationships change future expectations regarding the food reward and how they determine future feeding behaviors remain still unknown. It could be that such cognitive processes may account, at least in part, for the individual variability in changes of food intake and body weight associated with antipsychotic treatment in schizophrenia.

In a previous study we showed that metabolic and cognitive correlates of dysregulated appetite in schizophrenia may be related to common neural substrates (16). However, in that study, patients were prescribed several different antipsychotic medications. The present study was designed to elucidate the psychological, physiological and neuronal correlates associated with metabolic changes following the olanzapine treatment in schizophrenic patients.

Method

Participants

A cohort of 24 patients (nineteen men and five women) suffering from schizophrenia according to DSM-IV criteria were recruited for participation in this study. Although patients took a variety of antipsychotic drugs before participating, all patients were treated with olanzapine as the sole antipsychotic medication during the study. During the trial, dosing of olanzapine was flexible depending of the clinical status of the patients with a daily mean dosage of 16,18 mg (SD 6,97). However, of all 24 patients recruited initially, only 15 completed both 16 weeks of olanzapine treatment and the second scanning session. The other nine either interrupted their treatment or did not wish to participate in the second imaging session. The data from these 15 patients are reported here. In addition, 11 healthy individuals were scanned only once using the same experimental protocol and served as controls. Only the data from 10 of them was used in the study as one healthy individual displayed unusually large ventricles, thus posing a challenge for the anatomical standardization of his brain images. All subjects signed an informed detailed consent form approved by the ethic committee prior to participation in the study.

Task description and experimental design

In each fMRI session, subjects participated in a passive viewing task during two experimental conditions: *Appetizing (AC)* and *Neutral (NC)*. Ten blocks of 11 pictures each were presented in total with 5 blocks in the NC condition (emotionally neutral pictures such as a tourist, rocks, etc.) and 5 blocks in AC condition (images of food pictures: cakes, pizza, etc.). The two categories of pictures were selected from the IAPS (International Affective Picture System) (17) and were matched as much as possible in terms of visual complexity. The blocks lasted 31.68 seconds and were separated by resting periods of 14,4 seconds, during which subjects watched a cyan screen. This passive viewing task was used to avoid recruiting other cognitive processes in conjunction with the presentation of the stimuli. Given that appetite is a state that may last for some time after food stimuli are presented, the neutral images were always presented first and the appetitive ones last (Fig. 1A), ensuring that appetite was not provoked during the NC condition. The subjective responses to food images were assessed at the end by asking subjects to rate the average intensity of the appetite felt during the session, on a visual analog rating scale ranging from 0 (not appetizing at all) to 5 (biggest appetite ever had in one's lifetime). For patients, the first magnetic resonance examination was scheduled during the first week of the study, prior to taking olanzapine medication, and was repeated at the end of the follow-up, at week 16.

Clinical assessment and physiological measures

Biometrical data, such as body weight, BMI, abdominal circumference and blood pressure were collected at weeks 1, 2, 16. At the same times, blood samples were taken, and analyzed for fasting glucose, insulin, prolactin, leptin, ghrelin and lipid profiles. Clinical follow-up also took place at weeks 1, 2, 8, 12 and 16. Each time, patients were assessed using the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)

(18) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (19) by a single trained physician. Patients completed the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (20) at weeks 1 and 16 in order to assess changes in their appetite and eating-related behavior. The same procedure, but no treatment, was employed for the group of healthy individuals (control group). In these participants the eating habits were assessed with the TFEQ and their weight and body size were measured.

Imaging parameters

A 3 Tesla whole Body MR System (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) was used for image acquisition. In each fMRI session, structural images were acquired in sagittal plane by using an MPRAGE imaging sequence (176 slices, TR = 13 ms; TE = 4,92 ms; FA = 25°; FoV = 256 mm²; matrix size = 256x256; slice thickness = 1mm, voxel size=1mm³). Whole brain fMRI was performed using an echo-planar imaging (EPI) sequence measuring blood oxygenation level dependent (BOLD) signal (TR = 3000ms; TE = 30 ms; FA = 90°; FoV = 224mm²; matrix size = 64x64; slice thickness = 3,5 mm, voxel size=3,5mm³; 41 slices, 160 volumes). Functional slices were oriented in transverse plane and were angled to be parallel to the AC-PC line. An inline retrospective motion correction algorithm was employed while the EPI images were acquired.

Data analysis

Brain Voyager QX (Brain Innovation B.V., Maastricht, the Netherlands) software was used for fMRI data preprocessing and analysis. The functional bi-dimensional images were preprocessed to correct for the difference in time slice acquisition. In addition to linear detrending, a high-pass filter of three cycles per time course (frequency domain) was applied to the corrected 2D slices. Then the functional series was preprocessed to correct for possible motion artifacts and to ensure that

movements in any direction did not exceed 3 mm. These images were subsequently used to reconstruct the 3D functional volume for each subject and run. The 3D functional volume was aligned with the corresponding anatomical volume, and both were normalized to standard Talairach space (21). Spatial smoothing using a Gaussian kernel at 8 mm full width at half maximum (FWHM) was applied to the 3D functional data. A blocked-design approach was employed for data analysis. Two predictors were defined (Appetitive and Neutral), corresponding to the blocks of presentation of appetitive and neutral images. These predictors were entered as fixed factors in a single subject GLM (General Linear Model), then the parameters of this GLM were subsequently entered into a second level of analysis corresponding to a random-effect GLM that was used for group analysis (22). The parameters of this latter model were estimated voxelwise for the entire brain and activation maps were computed for various contrasts between the predictors. The criteria used to display the activation maps were a cluster size of 108 adjacent significant voxels (1x1x1 mm) and a statistical threshold for each voxel in the cluster $p < 0,005$ (uncorrected).

We were interested in one interaction contrast in our analysis: the difference between sessions (Session 2 > Session 1) in schizophrenic patients regarding the difference between the two types of stimuli (Appetitive > and Neutral condition). This contrast identified the brain regions which became more or less sensitive to appetitive stimuli as a result of olanzapine treatment. In addition, the clusters obtained as a result of this contrast were defined as regions-of-interest (ROIs) and further GLM analyses were performed separately for each of them by taking into account the BOLD signal averaged over all voxels in the ROI and using SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In this detailed ROI analysis we also included the data from the control subjects, in order to identify cerebral regions which were either: (a) perturbed before

the treatment (relative to controls) and were brought back to 'normal' by the treatment or (b) were at 'normal' levels before the treatment and then became perturbed as a result of the clinical intervention.

Results

Physiological changes following olanzapine treatment

At the end of 16 weeks of olanzapine treatment, 73% of the patients (11/15) gained between 2 to 7 kilograms in weight, a change that was statistically significant (Table 1). The treatment also significantly reduced PANSS positive symptoms and the plasma concentration of ghrelin, while increasing the concentration levels of triglycerides, insulin and leptin hormones. The negative relationship between body weight and ghrelin plasma concentration is well established in the literature on obesity (23, 24) and lower ghrelin levels are also found in some eating disorders, such as binge eating (25). Increased levels of triglycerides have been associated in the past with overeating in rats (26), and with bulimia nervosa and binge eating in humans (27, 28). Although leptin is an appetite reducing hormone, higher levels of leptin for longer periods of time may, in fact, indicate appetite dysfunction due to the development of resistance to leptin, such as it is the case in obese individuals (29). In addition, there is a strong association between higher levels of leptin and insulin resistance in both normoglycemic individuals (30) and type 2 diabetes (31).

In summary, these physiological changes suggest that hormonal balance involved in appetite regulation may be perturbed in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment.

Change in cerebral activity related to cognitive processing of food stimuli after olanzapine treatment

The difference in cerebral activity between the appetitive and neutral conditions was elevated in patients in eight brain areas, as a result of olanzapine treatment (Table 2, Figure 2). No other cerebral region displayed the opposite pattern of activity: a decrease in the difference between the two experimental conditions from session 1 to session 2. These eight regions were located in right precentral (supplementary motor area; SMA), fusiform (2 ROIs) and left parahippocampal (amygdala) and postcentral gyri (somatosensory cortex), as well as in right insula (2 ROIs) and semi-lunar cerebellar lobule. The detailed ROI analysis revealed that in four of these regions (right SMA, both right and left fusiform gyri and the left somatosensory cortex), olanzapine treatment brought the BOLD signal in response to appetitive stimuli in schizophrenic patients back to levels comparable with those seen in healthy controls (Figure 3A).

In the remaining regions, in both insular ROIs [$F(2,37) = 5,72, p < 0,01$ and $F(2,37) = 4,00, p < 0,03$], amygdala [$F(2,37) = 2,98, p < 0,05$] and cerebellum [$F(2,37) = 4,66, p < 0,02$], the effect of the treatment was an ‘overshoot’ in the BOLD signal in response to appetitive images, significantly above levels seen in healthy controls (Figure 3B). It is interesting to note that most of these latter brain regions are part of the limbic system, typically involved in the processing of appetite regulation information. In our experiment, we found hyperactivity in these regions relative to controls, which is the opposite of what is typically found in tasks that required cognitive processing of food images in anorexia nervosa, for example (32). However, these findings are in concordance with a new perspective of eating as an automatic behavior (33) and the evidence that schizophrenic individuals are more sensitive to external cues (34), which in our case increased after the olanzapine treatment.

Correlations between physiological measurements and appetite regulation (TFEQ) as a result of olanzapine treatment

We observed significant negative correlations between the difference pre- and post-treatment measured for Factor 1 of the TFEQ (dietary restraint) and the same difference measured for the levels of cholesterol [$r=-0,664$; $p<0,05$, $N=15$], LDL [$r=-0,661$; $p<0,05$, $N=15$], chol/LDL [$r=-0,573$; $p<0,05$, $N=15$], and leptin [$r=-0,496$; $p<0,05$, $N=15$]. These correlations indicate that the higher the score difference in dietary restraint as a result of the treatment, the lower the difference in concentration of these metabolites and hormones in the fasting blood. For Factors 2 (disinhibition) and 3 (hunger) of the TFEQ, we observed only positive correlations with ghrelin [$r=+0,530$; $p<0,05$, $N=15$] and chol/LDL [$r=+0,571$; $p<0,05$, $N=15$] blood concentrations, respectively. These show that treatment induced increases in ghrelin level are associated with poor control of eating behavior when subjects are faced with appetitive stimuli, whereas increased concentration of low-density lipoproteins (chol/LDL) are associated with a high susceptibility to hunger cues. All these results indicate that the metabolic side effects of olanzapine treatment are accompanied by cognitive changes in appetite regulation and control.

Correlations between physiological measurements and BOLD signal changes as the result of olanzapine treatment

We found several correlations between changes in BOLD signal as a result of treatment, indicating an increase in sensitivity to appetitive information, and changes in physiological measurement related to olanzapine treatment. With two exceptions, most of these correlations were negative. For example, we found that the difference in neuronal activity pertaining to appetitive stimuli in SMA correlated negatively with that of triglycerides [$r=-0,463$; $p<0,05$, $N=15$], that in fusiform gyrus – with

glucose [$r=-0,573$; $p<0,05$, $N=15$] and leptin [$r=-0,519$; $p<0,05$, $N=15$] concentrations, that in insula with the changes in triglyceride [$r=-0,503$; $p<0,05$, $N=15$] and chol/LDL [$r=-0,472$; $p<0,05$, $N=15$] concentrations, and that in amygdala with changes in the levels of glucose [$r=-0,449$; $p<0,05$, $N=15$], insulin [$r=-0,544$; $p<0,05$, $N=15$] and prolactin [$r=-0,456$; $p<0,05$, $N=15$]. Only in the fusiform gyrus (cluster 4 in Table 2) we found positive correlations between the BOLD signal and changes in HDLD [$r=+0,473$; $p<0,05$, $N=15$] and ghrelin concentrations [$r=+0,679$; $p<0,05$, $N=15$]. It is interesting to note that of all regions, the activity in the fusiform gyrus, whose level is brought back to ‘normal’ after olanzapine treatment, was the one that correlated with changes in many metabolites indicating perturbations of appetite (i.e. positive correlation with ghrelin and negative correlation with leptin). The novelty of our findings is that although antipsychotic treatment brought the activity in this area to levels comparable with that of healthy individuals, its functional role in behavioral control of appetite in response to metabolic perturbations (35, 36) seems compromised.

Correlations between appetite regulation (TFEQ) and BOLD signal changes as a result of olanzapine treatment

The most interesting correlations were those observed between changes in appetite regulation and those in BOLD response to appetitive stimuli following olanzapine treatment. Here we found only positive and significant correlations between TFEQ Factor 2 (disinhibition) and changes in BOLD signal in both fusiform gyri [$r=+0,498$; $p<0,05$, $N=15$ and $r=+0,449$; $p<0,05$, $N=15$] and amygdala [$r=+0,449$; $p<0,05$, $N=15$]. These correlations indicate that perturbations in appetite regulation, specifically the disinhibition in the face of food-related stimuli, are associated with an increased neuronal response to these stimuli in the limbic system.

Discussion

Recent molecular examinations have assumed biologic differences in hunger, satiation, and satiety mechanisms in schizophrenia and have focused on metabolic signals (34, 37). Here we found that these signals, which were perturbed by olanzapine treatment, correlated both with changes in neuronal activity in fusiform gyrus and limbic system (amygdala and insula) during the presentation of appetitive images, as well as with measurements indicating a dysfunction in cognitive control of appetite.

Theoretically, an important candidate mechanism for olanzapine and other SGA-induced increases in appetite is the blockade of receptors such as 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} serotonergic; D₁, D₂, D₃, and D₄ dopaminergic; H₁ histaminergic, α_1 and α_2 adrenergic and cholinergic (38-46) involved in appetite regulation. Some clinical trials implicate the polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene in weight gain in response to SGAs (46-49). Wirshing and colleagues (41) found a logarithmic relationship between H₁ receptor affinity in patients treated with clozapine (N1/420), olanzapine (N1/413), risperidone (N1/438), haloperidol (N1/443), and sertindole (N1/48) but this is not specific to SGAs (50). Nevertheless, rank ordering of specific SGAs' propensities to increase body weight against all their binding affinities at the human brain receptors argues against antagonism of a single receptor as a sufficient cause for SGA-induced weight gain (43, 44). For instance, ziprasidone, also binds with substantial affinity to the 5-HT_{2C} and H₁ receptors (51) Hence, it is possible that simultaneous blockade of several (rather than single) receptor, for example, H₁, 5-HT₂, D₂, and acetylcholine receptors may have a synergistic effect on increased appetite and food intake (4, 52, 53). It might be that the muscarinic receptor M₃ is

involved since antipsychotics which don't produce metabolic side effects have no affinity for this receptor. However, what seems more relevant from a clinical perspective is that changes in dopaminergic brain pathways induced by long-term treatment with olanzapine are accompanied by metabolic changes and perturbations in the behavioral control of appetite, which are similar to those observed on short term in healthy subjects injected intravenously with ghrelin (36).

Conclusion

In the present study we documented that schizophrenic patients undergoing an treatment with olanzapine are likely to gain weight, augment their abdominal fat matter and increase their levels of insuline, leptin and ghrelin. Interestingly, these physiological changes following the olanzapine treatment were paralleled by an increased level of activity in the limbic system (amygdala, insula) in patients relative to controls. Moreover, the neuronal activity in amygdala and insula in response to appetitive stimuli correlated with several physiological measurements related to appetite regulation. The changes in insulin, leptin and ghrelin concentrations in our study and the increase in neuronal activity of amygdala which is the site typically integrating homeostatic and extrinsic influences related to eating behavior, seem consistent with the hypothesis of a dopaminergic mediated feeding control. These findings suggest that further research is needed to parse the pharmacological and neuronal mechanisms producing the metabolic side effects during antipsychotic treatment.

Figure 1. The experimental setup and conditions.

Given that appetite is a state that may last for some time after food stimuli are presented, the blocks of appetitive stimuli were always presented last to prevent the appetite to develop during the presentation of the neutral stimuli.

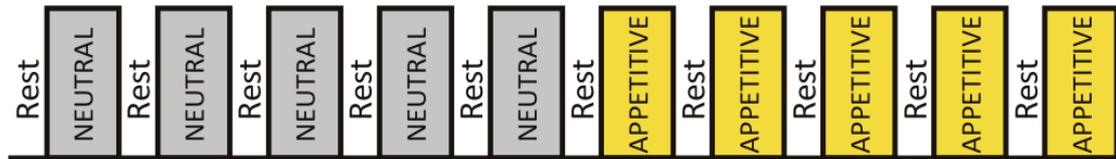


Figure 2. Brain regions in which the difference in BOLD signal between appetitive and neutral condition increased significantly among patients as a result of olanzapine treatment.

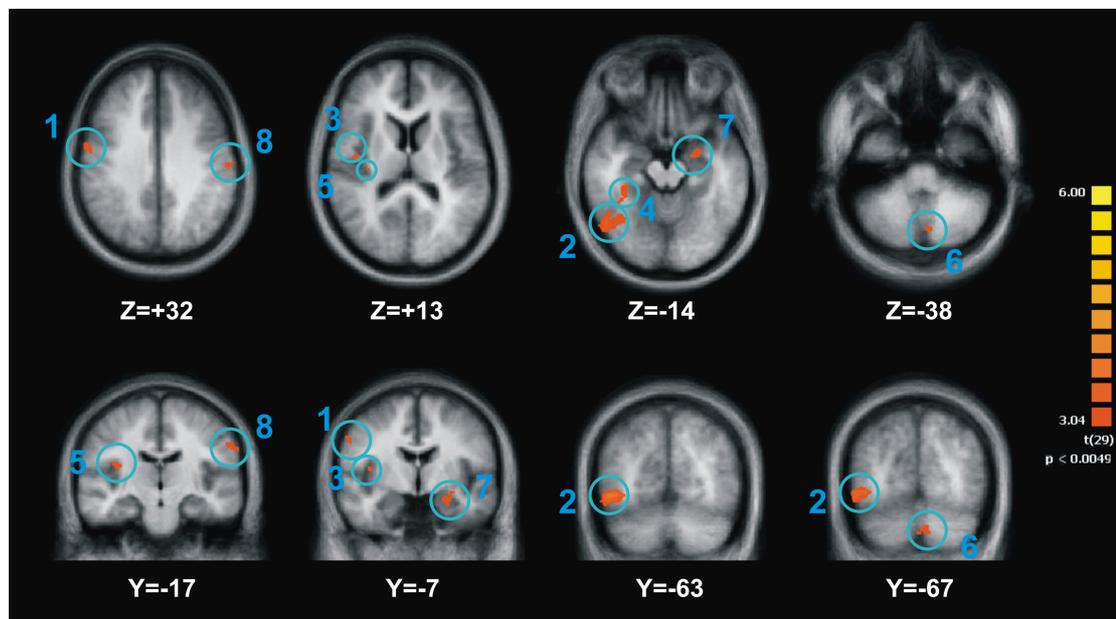


Figure 3. Changes in BOLD signal for appetitive and neutral condition in each group (patients pre-, patients post-treatment, healthy controls) in each region of interest (ROI).

Column A indicates regions in which the BOLD signal for appetitive stimuli was similar in magnitude among patients post-treatment with that corresponding for healthy controls. Column B indicates regions in which the BOLD signal for appetitive stimuli was significantly higher in patients after treatment than that among healthy controls. The stars indicate significant differences ($p < 0,05$).

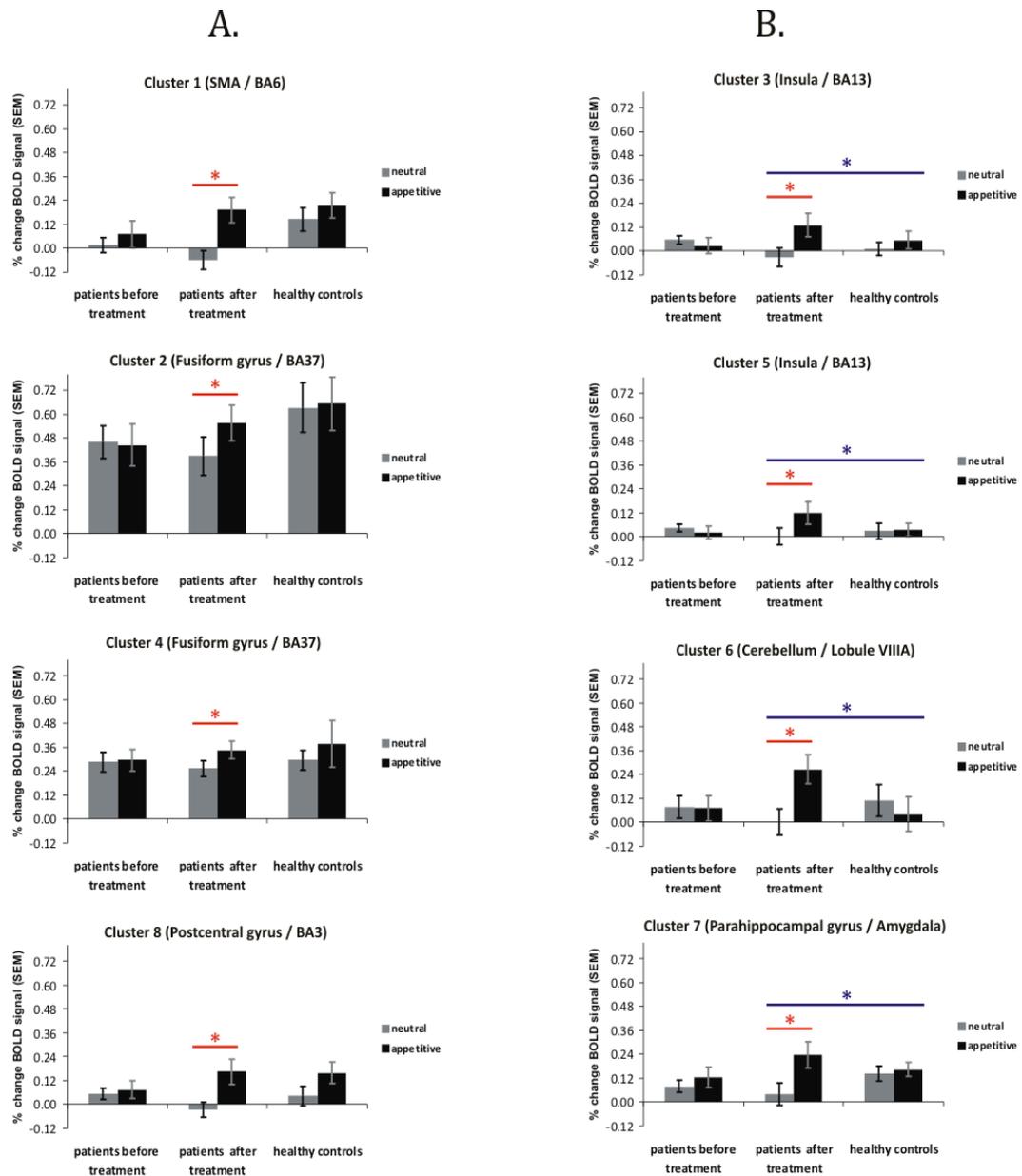


Table 1: Demographic characteristics of the patients before and after the treatment.

		SZ before treatment (m±SD)	SZ after treatment (m±SD)
Age (years)		34,50 ± 10,12	35,83 ± 10,12
Weight (kg)		82,00 ± 16,76	83,52 ± 15,93
	Factor 1	8,60 ± 3,83	8,40 ± 3,83
TFEQ	Factor 2	5,46 ± 2,69	5,46 ± 2,85
	Factor 3	4,06 ± 2,84	4,13 ± 3,04
PANSS	positive	20,80 ± 5,79	18,53 ± 4,95
PANSS	negative	18,06 ± 4,21	18,53 ± 5,05
PANSS	general	39,26 ± 9,36	36,53 ± 10,93
PANSS	Total	78,13 ± 15,05	73,60 ± 18,93
Glucose	Mmol/L	4,90 ± 0,49	5,05 ± 1,02
Cholesterol	Mmol/L	4,31 ± 1,09	4,45 ± 0,54
Triglyceride	Mmol/L	1,10 ± 0,74	1,37 ± 0,88
HDL	Mmol/L	1,16 ± 0,24	1,17 ± 0,34
LDL	Mmol/L	2,65 ± 0,97	2,65 ± 0,54
Chol/LDL		3,98 ± 1,62	4,00 ± 1,22
Insulin	pmol/L	45,06 ± 30,45	74,76 ± 49,72
Prolactin	µg/L	27,98 ± 51,13	16,12 ± 10,33
Leptin	ng/ml	9,17 ± 14,08	11,71 ± 12,9
Ghrelin	pg/ml	1062,46 ± 379,33	989,09 ± 380,85

Bold italics indicate significant differences pre to post-treatment ($p < 0.05$, one tailed) measured with Wilcoxon Signed Ranks test.

Table 2: Brain regions in which the difference in BOLD signal between appetitive and neutral condition increased significantly among patients as a result of olanzapine treatment.

Contrasts and regions	Talairach coordinates			Volume (mm³)	Maximum t
AC > NC (post > pre-treatment)					t(29)
Right SMA (BA6)	56	-3	35	565	3.52
Right fusiform gyrus (BA37)	44	-62	-10	2253	3.97
Right posterior insular cortex (BA13)	41	-10	13	146	3.56
Right fusiform gyrus (BA37)	36	-39	-13	320	3.47
Right posterior insular cortex (BA13)	35	-17	16	178	3.40

Left semilunar lobule (cerebellum VIII A)	-7	-68	-38	133	3.31
Left PHG/amygdala (BA35)	-26	-5	-12	330	3.46
Left postcentral gyrus (BA3)	-58	-16	31	240	3.35

AC – appetitive condition

NC – neutral condition

SMA – supplementary motor area

PHG – parahippocampal gyrus

The t value represents the magnitude of the increase in the difference between conditions (AC>NC) from pre to post-treatment.

References:

1. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S: Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010
2. Thornton-Jones Z, Neill JC, Reynolds GP: The atypical antipsychotic olanzapine enhances ingestive behaviour in the rat: a preliminary study. *J Psychopharmacol* 2002; 16(1):35-7
3. Ota M, Mori K, Nakashima A, Kaneko YS, Fujiwara K, Itoh M, Nagasaka A, Ota A: Peripheral injection of risperidone, an atypical antipsychotic, alters the bodyweight gain of rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29(11):980-9
4. Hartfield AW, Moore NA, Clifton PG: Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on the microstructure of ingestive behaviour in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167(2):115-22
5. Arjona AA, Zhang SX, Adamson B, Wurtman RJ: An animal model of antipsychotic-induced weight gain. *Behav Brain Res* 2004; 152(1):121-7

6. Cope MB, Nagy TR, Fernandez JR, Geary N, Casey DE, Allison DB: Antipsychotic drug-induced weight gain: development of an animal model. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(6):607-14
7. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J: Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3(1):76-80
8. Briffa D, Meehan T: Weight changes during clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32(5):718-21
9. Eder U, Mangweth B, Ebenbichler C, Weiss E, Hofer A, Hummer M, Kemmler G, Lechleitner M, Fleischhacker WW: Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10):1719-22
10. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD: Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4):231-8
11. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S: Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(3):255-8
12. Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A: Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):1055-7

13. Kane JM, Barrett EJ, Casey DE, Correll CU, Gelenberg AJ, Klein S, Newcomer JW: Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(11):1447-55
14. Lublin H, Eberhard J, Levander S: Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(4):183-98
15. Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J: Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm* 2003; 110(1):111-21
16. Lungu O, Anselmo K, Letourneau G, Mendrek A, Stip B, Lipp O, Lalonde P, Ait Bentaleb L, Stip E: Appetite dysfunction in schizophrenia: Evidence of a neural substrate. *Archives of General Psychiatry* 2010(submitted)
17. Lang PJ, Öhman, A. & Vaitl, D.: *The International Affective Picture System (photographic slides)*. Gainesville, Center for Research in Psychophysiology, University of Florida., 1988
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-76
19. Addington D, Addington J, Schissel B: A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3(4):247-51
20. Stunkard AJ, Messick S: The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 1985; 29(1):71-83
21. Talairach J, Tournoux P: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical Publishers, New York 1988

22. Penny WD, Holmes AJ: Random-Effects Analysis, in Human Brain Function. Edited by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Friston KJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD. London, Academic Press, 2003
23. Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K: Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5):721-9
24. Stylianou C, Galli-Tsinopoulou A, Farmakiotis D, Rousso I, Karamouzis M, Koliakos G, Nousia-Arvanitakis S: Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones (Athens)* 2007; 6(4):295-303
25. Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA: Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr* 2005; 135(5):1326-30
26. Karatayev O, Gaysinskaya V, Chang GQ, Leibowitz SF: Circulating triglycerides after a high-fat meal: predictor of increased caloric intake, orexigenic peptide expression, and dietary obesity. *Brain Res* 2009; 1298:111-22
27. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, Fuschino A, Serritella C, Milici N, Maj M: Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5387-91
28. Monteleone P, Santonastaso P, Pannuto M, Favaro A, Caregaro L, Castaldo E, Zanetti T, Maj M: Enhanced serum cholesterol and triglyceride levels in

- bulimia nervosa: relationships to psychiatric comorbidity, psychopathology and hormonal variables. *Psychiatry Res* 2005; 134(3):267-73
29. Quilliot D, Bohme P, Zannad F, Ziegler O: Sympathetic-leptin relationship in obesity: effect of weight loss. *Metabolism* 2008; 57(4):555-62
 30. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Karhapaa P, Rainwater DL, Laakso M: Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21(5):393-9
 31. Wauters M, Considine RV, Yudkin JS, Peiffer F, De Leeuw I, Van Gaal LF: Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion. *Horm Metab Res* 2003; 35(2):92-6
 32. van Kuyck K, Gerard N, Van Laere K, Casteels C, Pieters G, Gabriels L, Nuttin B: Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies. *J Psychiatr Res* 2009; 43(14):1133-45
 33. Cohen D, Farley TA: Eating as an automatic behavior. *Prev Chronic Dis* 2008; 5(1):A23
 34. Sentissi O, Viala A, Bourdel MC, Kaminski F, Bellisle F, Olie JP, Poirier MF: Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(5):257-64
 35. Dagher A: The neurobiology of appetite: hunger as addiction. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2:S30-3
 36. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A: Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008; 7(5):400-9

37. Schanze A, Reulbach U, Scheuchenzuber M, Groschl M, Kornhuber J, Kraus T: Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57(3):126-30
38. Seeman P, Tallerico T, Corbett R, Van Tol HH, Kamboj RK: Role of dopamine D2, D4 and serotonin(2A) receptors in antipsychotic and anticataleptic action. *J Psychopharmacol* 1997; 11(1):15-7
39. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O: Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350(6319):610-4
40. Zeng XP, Le F, Richelson E: Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 1997; 321(3):349-54
41. Wirshing DA, Marshall BD, Jr., Green MF, Mintz J, Marder SR, Wirshing WC: Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9):1374-9
42. Meltzer HY: The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(2 Suppl):106S-115S
43. Richelson E: Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 10:5-14
44. Richelson E, Souder T: Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68(1):29-39
45. Casey DE, Zorn SH: The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 7:4-10
46. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ: The role of 5-HT_{2C} receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6):1021-8

47. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH: -759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360(9347):1790
48. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL: 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360(9347):1790-1
49. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, Holman TL, Miller D: Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B(1):76-8
50. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1686-96
51. Pouzet B, Mow T, Kreilgaard M, Velschow S: Chronic treatment with antipsychotics in rats as a model for antipsychotic-induced weight gain in human. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75(1):133-40
52. Masand PS, Gupta S: Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7(2):69-84
53. Wetterling T: Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001; 24(1):59-73

5. Discussion.

À travers cette étude, nous avons tâché d'amener de nouveaux éléments de compréhension concernant le lien entre la prise d'un antipsychotiques atypique, l'olanzapine et les effets secondaires de type métabolique.

5.1. Évolution des paramètres biométriques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Nous avons des résultats qui sont conformes à ce que la littérature à ce jour disponible nous apprend quant aux effets secondaires métaboliques des antipsychotiques.

Ainsi, les patients schizophrènes traités avec l'olanzapine pendant 16 semaines ont développé des augmentations significatives de leur poids corporel, de leur indice de masse corporelle (IMC) et de leur circonférence abdominale. L'augmentation de poids corporel, en terme de pourcentage du poids de base (à l'entrée dans l'étude), s'est élevé à 5.9 % (écart type de 7.58%) et était aussi significatif.

Parmi les 20 patients suivis, 16 ont présenté des gains de poids alors que 4 d'entre eux ont plutôt présenté des pertes de poids. De ces 4 patients, 3 présentaient des IMC de base supérieurs à 30 kg/m², et le quatrième présentait un IMC de base supérieur à 25 kg/m², des valeurs qui correspondent aux définition respectivement de l'obésité et du surpoids [81]. Ceci est donc cohérent avec les facteurs de risque tels qu'établis dans l'étude de Basson et coll., qui décrivait que les patients avec des IMC de base déjà élevés présentaient des risques réduits de développer un gain pondéral significatif avec la médication antipsychotique. De plus, le ratio femmes : hommes dans ce sous-groupe était de 50% alors qu'il était de 25% pour l'ensemble de l'échantillon, ce qui correspond aussi aux résultats de l'étude de Basson et coll. selon lesquels le sexe masculin pouvait représenter un facteur de risque accru de prise de

poids. Ces 4 patients étaient tous de race blanche, mais il est à noter que seulement 3 patients sur les 20 patients schizophrènes de notre échantillon étaient d'autres races (2 de race noire et 1 de race hispanique). Les groupes de patients ainsi divisés sont de taille trop réduite pour statuer sur les liens avec l'évolution clinique telle qu'objectivée au PANSS, mais nous pouvons mentionner que la moyenne d'évolution au score global du PANSS des 4 patients ayant perdu du poids était défavorable (moyenne de + 2.25, écart type de 19.29) alors que les 16 autres patients présentaient une évolution clinique favorable selon le changement de leur score global au PANSS (moyenne de - 10.13, écart type 15.11). Au niveau des scores d'appétit, nous sommes limités de la même manière à cause des faibles tailles d'échantillons, mais nous notons une différence surtout marquée au niveau du facteur 1 du TFEQ, celui du contrôle cognitif des comportements alimentaires, pour lequel les 4 patients ayant perdu du poids ont obtenu une moyenne nettement plus élevée (moyenne 3.0, écart type 2.16) que les 16 patients ayant pris du poids au cours de leur traitement d'olanzapine (moyenne de -1.23, écart type 4.6). Ceci suggère que nos 4 patients ayant perdu du poids au cours du suivi se sentaient en meilleur contrôle de leur prise alimentaire que les 16 autres patients, et donc possiblement que ces derniers présentaient une augmentation de leur appétit plus difficile à contrôler, un résultat qui va dans le sens des résultats de l'étude de Basson et coll.

Nous avons aussi retrouvé une augmentation significative de la tension artérielle diastolique et une tendance vers l'augmentation de la tension artérielle systolique. Les changements de tension artérielle ont été moins étudiés que les autres données biométriques parmi les effets secondaires des antipsychotiques. Quelques données témoignent d'augmentations de la tension artérielle systolique et diastolique

associées à la clozapine [82], [83], mais peu d'articles documentant un tel risque pour l'olanzapine sont disponibles. L'augmentation de la tension artérielle ici pourrait être associée au gain de poids, qui s'est avéré significatif auprès de notre cohorte.

Une corrélation positive a été retrouvée entre l'augmentation de l'IMC et l'augmentation de la circonférence abdominale ce qui signifie que, chez nos patients schizophrènes traités avec l'olanzapine, plus leur IMC augmentait, plus leur circonférence abdominale s'allongeait. Comme l'adiposité abdominale représente un facteur contributif dominant chez les patients psychiatriques atteints de syndrome métabolique [84], en plus d'être un des facteurs de risque clés au niveau cardiovasculaire [85], nous en concluons que la distribution corporelle du poids que prennent les patients schizophrènes sous olanzapine, les met d'autant plus à risque de *complications* métaboliques.

5.2. Évolution des paramètres sériques des patients schizophrènes au cours d'un traitement de 16 semaines avec l'olanzapine.

Nous avons retrouvé une diminution significative du niveau de ghreline au cours des 16 semaines de suivi, ce qui correspond à ce qui a été décrit dans la littérature scientifique, qui suggère une diminution initiale de la ghreline, puis une augmentation à long terme avec les traitements antipsychotiques. Dans le contexte où les patients, dans l'ensemble, ont pris du poids, cette diminution de ghreline (qui favorise la prise alimentaire et est basse chez les sujets obèses) n'est pas surprenante. Cependant, les changements de ghreline n'étaient pas corrélés avec les variations

d'IMC dans notre échantillon, suggérant que des facteurs autres que la seule prise de poids ont pu influencer l'évolution des taux de ghreline.

Nous avons trouvé une augmentation significative de la leptine, correspondant aussi à ce qui était attendu selon la littérature scientifique disponible. Par ailleurs, l'augmentation de la leptine a été retrouvée corrélée à l'augmentation de l'IMC, ce qui signifie que plus l'IMC augmente, plus les niveaux de leptine s'accroissent. Ceci est tout à fait logique dans la mesure où les niveaux de leptine reflètent l'adiposité corporelle, qui s'accroît avec la prise de poids. Il est par ailleurs possible que l'augmentation de la leptine ne soit que le reflet du gain de poids, sans que l'olanzapine n'ait joué un rôle spécifique à ce niveau.

Nous avons aussi retrouvé une augmentation significative des taux d'insuline à jeun, ce qui avait déjà été rapporté comme un effet secondaire de l'olanzapine dans plusieurs études [86], [87], de même qu'une tendance vers l'augmentation, non significative, des niveaux de glycémie à jeun, s'inscrivant possiblement dans le contexte de la taille restreinte de notre échantillon de patients. D'autres mesures auraient pu être utilisées pour monitoriser l'intolérance au glucose, notamment les taux d'hémoglobine glyquée, qui reflète les états récurrents d'hyperglycémie et que certaines études ont rapporté significativement élevées suite à des traitements d'olanzapine, alors que le taux de glycémie à jeun ne l'était pas [88].

Nous avons retrouvé des augmentations des valeurs de cholestérol total et de triglycérides à jeun, qui sont restés non significatives, probablement encore ici dans le contexte de la taille trop faible de notre échantillon de patients schizophrènes.

Par ailleurs, nous avons retrouvé une tendance à la diminution de la prolactine qui, bien que non significative, nous confirme l'effet protecteur relatif de l'olanzapine à ce niveau, comparativement notamment à la risperidone, que prenaient près de 75% des patients schizophrènes avant de débiter l'étude, au niveau de la sécrétion de la prolactine. En changeant d'antipsychotiques pour passer, dans la majorité des cas, de la risperidone, dont le risque élevé d'augmentation de la prolactine est bien documenté [89], à l'olanzapine, les patients ont pu présenter des réductions de leur prolactinémie.

5.3. Comparaisons entre les structures cérébrales des patients schizophrènes et les structures cérébrales des contrôles sains.

Les données recueillies dans cette section ne nous informent pas spécifiquement sur les changements anatomiques en lien avec les effets secondaires métaboliques mais nous renseignent sur les différences au niveau des structures cérébrales entre les patients schizophrènes et des sujets sains. Nous avons effectué cette comparaison, sur une base exploratoire, entre les sujets sains et les sujets schizophrènes.

De manière attendue, nous avons retrouvé de nombreuses régions associées à des volumes de matière grise accrus chez les contrôles sains, comparativement aux patients schizophrènes. Effectivement, nous avons identifié plusieurs régions « déficitaires » au niveau frontal chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets contrôles, ce qui est cohérent avec les notions d'hypofrontalité, vastement décrites chez dans la schizophrénie, qui associent des déficits fonctionnels et

structuraux à ce niveau avec des symptômes cognitifs (trouble de la mémoire de travail, troubles exécutifs) et négatifs (avolition, alogie, retrait social).

De plus, une diminution du volume de matière grise a été retrouvée au niveau du gyrus fusiforme, une région située au niveau occipitotemporal avec une implication dans la reconnaissance et l'interprétation d'expressions faciales, qui a déjà été décrite comme déficitaire chez les patients schizophrènes [90], [91].

Les patients schizophrènes présentent une augmentation du volume de matière grise au niveau du putamen, qui est inclus dans les noyaux gris centraux, une région impliquée dans les effets secondaires de type extra-pyramidaux. La vaste majorité de nos patients prenaient déjà des antipsychotiques, notamment de la risperidone ou un antipsychotique typique, avant de débiter l'étude, ce qui peut expliquer cette trouvaille à l'imagerie.

5.4. Évolution des comportements alimentaires chez les patients schizophrènes au cours des 16 semaines de traitement d'olanzapine.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de variation significative au niveau des 3 composantes du questionnaire sur les comportements alimentaires (TFEQ), mais une corrélation négative entre l'augmentation de l'IMC et les changements de scores au TFEQ2, soit celui de la désinhibition du contrôle de la prise alimentaire, a été retrouvée. Ceci signifie que plus l'IMC des patients augmentait, moins ces derniers présentaient de sensation subjective de perte d'inhibition entourant la prise alimentaire. Ce résultat nous suggère que les patients schizophrènes traités avec

l'olanzapine pourraient présenter un défaut dans leur perception de contrôle alimentaire qui pourrait amener des comportements alimentaires inadaptés et un gain de poids subséquent.

Ce résultat contraste avec les résultats d'autres études ayant révélé des augmentations significatives aux trois composantes du score TFEQ chez des sujets traités avec antipsychotiques comparativement à des sujets contrôles [92], [93], mais aucune étude publiée à ce jour n'a décrit l'évolution longitudinale des scores au TFEQ chez des patients sous antipsychotiques atypiques.

Toutefois, l'une de ces études a pu mettre en évidence des corrélations positives significatives entre les scores au TFEQ2 et l'IMC, ce qui va à l'inverse des résultats que nous avons obtenus. Le fait que notre échantillon soit petit – une vingtaine de patients – alors que celui de cette dernière étude en comptait plus de 150, peut expliquer en partie la différence dans les résultats. De plus, il est à noter que la majorité de nos patients prenaient déjà un antipsychotiques atypiques avant d'entrer dans l'étude pour débiter l'olanzapine. Les antipsychotiques atypiques risperidone, quetiapine et clozapine comptaient parmi les antipsychotiques avec lesquels nos patients avaient été soignés antérieurement et ont tous des effets secondaires métaboliques, ce qui a pu entraîner des effets confondants au niveau des résultats que nous avons obtenus.

5.5. Comparaison entre des structures cérébrales avant et après un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

Les données recueillies dans cette section ne nous renseignent pas spécifiquement sur les changements anatomiques en lien avec les effets secondaires métaboliques mais présentent un intérêt en ce sens qu'elles documentent les effets de l'olanzapine sur les structures cérébrales.

Ainsi, nous avons retrouvé plusieurs augmentations et plusieurs diminutions significatives des volumes de matière grise au cours de ce suivi de 16 semaines. De manière intéressante, nous avons pu mettre en évidence des augmentations des volumes de matière grise dans plusieurs régions déjà ciblées en lien avec des symptômes clés de la schizophrénie. Il est par exemple particulièrement intéressant de noter l'augmentation du volume dans le gyrus temporal gauche, une région impliquée dans le phénomène des hallucinations auditives, de même qu'au niveau de l'hippocampe, une région associée au contrôle de l'activité dopaminergique (augmentée dans la psychose) et dont les réductions de volume ont été largement documentées dans la littérature, alors que cet échantillon de patients a présenté, au cours de l'étude, des améliorations significatives au niveau de la sous-échelle de symptômes positifs au PANSS. Une étude récente a confirmé la perte progressive et particulièrement marquée de volume de matière grise au niveau du gyrus temporal supérieur gauche et de cortex orbitofrontal chez les patients schizophrènes, comparativement aux sujets contrôles [94], perte qui semble s'être en partie corrigée dans notre échantillon au cours de ces 16 semaines de traitement. Le thalamus et l'amygdale ont déjà été bien documentés parmi des structures cérébrales réduites dans la schizophrénie et des augmentations du thalamus en lien avec un traitement d'antipsychotiques atypiques [95] ont aussi déjà été décrites.

Ces résultats suggèrent un potentiel de normalisation des déficits structuraux multiples en lien avec la schizophrénie et vont dans le sens des hypothèses quant aux possibles effets modulateurs de la neurogenèse des antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine, qui ont été discutées dans l'introduction.

Par ailleurs, nous avons retrouvé plusieurs réductions au niveau des volumes de matière grise, surtout au niveau de régions frontales. Ce résultat est cohérent avec l'évolution attendue des volumes de matière grise chez les patients schizophrènes, qui diminuent de manière accélérée comparativement aux sujets contrôles sains, selon la littérature scientifique disponible à ce sujet.

Il aurait cependant été intéressant de pouvoir comparer l'évolution des structures cérébrales des patients schizophrènes à celle des sujets sains, afin d'isoler davantage les changements propres à l'échantillon de patients schizophrènes, soit combinant les effets de l'antipsychotique et la perte progressive accélérée de matière grise liée à l'évolution de la maladie, tout en excluant l'impact du facteur temps.

5.6. Relations entre les structures cérébrales et les changements métaboliques chez les patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

Nous avons déjà présenté une discussion entourant les résultats en lien avec ce point dans l'article qui a été inséré dans la section résultat (4.8).

5.7. Associations entre les changements au score total de PANSS et les structures cérébrales chez des patients schizophrènes au cours d'un traitement d'olanzapine de 16 semaines.

D'emblée, nous pouvons considérer que le traitement d'olanzapine a été efficace au cours de ces 16 semaines, alors que les améliorations sur la sous-échelle positive du PANSS ont été significatives. Les changements au niveau du score global et la sous-échelle de symptômes de psychopathologie générale démontrent aussi des tendances vers l'amélioration, ce qui reflète possiblement le fait qu'un échantillon plus grand aurait permis de mettre en évidence des améliorations significatives. Aucun changement n'a été retrouvé au niveau des scores à la sous-échelle de symptômes négatifs, ce qui reflète aussi probablement les limites des antipsychotiques au niveau de ce type de symptômes.

Plusieurs corrélations négatives sont apparues entre des régions temporales et frontales, classiquement associées aux symptômes positifs, (le gyrus temporal supérieur gauche pour les hallucinations auditives par exemple) et aux symptômes négatifs (le gyrus frontal moyen et l'operculum frontal droit et le gyrus frontal supérieur gauche ont été retrouvées). Les corrélations négatives mettent en lumière les régions cérébrales avec des volumes de matière grise augmentée qui sont associées avec des diminutions plus marquées des scores PANSS, soit qui reflètent une *amélioration clinique*. Il apparaît donc logique de retrouver des associations entre des volumes cérébraux frontaux et temporaux accrus et des améliorations au niveau de l'échelle PANSS chez les patients schizophrènes traités avec l'olanzapine.

Une association positive entre le volume de la matière grise au niveau du noyau caudé et les changements au niveau du score total au PANSS a été retrouvée. Une augmentation du volume au niveau du noyau caudé reflète vraisemblablement l'effet d'antipsychotiques pris avant ou au cours de l'étude et qui peut être associé à des effets secondaires extra-pyramidaux. Aucune échelle d'effets extra-pyramidaux n'a été effectuée dans cette étude mais ce résultat reflète possiblement le fait que la présence d'effets secondaires de ce type puisse être associée à une évolution clinique plus réservée.

De manière intéressante, des corrélations négatives significatives ont aussi été retrouvées entre les changements aux scores de PANSS et les volumes de matière grise dans les régions cérébrales du précunéus droit et du gyrus frontal moyen droit, deux régions qui ont aussi été retrouvées négativement corrélées avec les changements de poids corporel et les niveaux de leptine. Ces résultats rappellent ainsi les observations rapportées dans plusieurs études, selon lesquelles l'apparition d'effets secondaires métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques serait associée à l'évolution clinique.

5.8. Activations cérébrales liées aux stimuli appétissants chez les sujets schizophrènes comparativement aux contrôles sains.

Nous avons déjà présenté une discussion entourant les résultats en lien avec ce point dans l'article qui a été inséré dans la section résultat (4.10).

5.9. Modifications des activations cérébrales en lien avec les troubles de l'appétit chez les patients schizophrènes au cours d'un traitement avec l'olanzapine.

Nous avons déjà présenté une discussion entourant les résultats en lien avec ce point dans l'article qui a été inséré dans la section résultat (4.11).

6. Limitations.

La taille de l'échantillon est petite, et nos résultats auraient gagné en puissance avec un échantillon plus large, surtout pour l'analyse des données biométriques, sériques et cliniques. En ayant une taille d'échantillon plus grande, nous aurions été plus à même d'investiguer les différences entre les profils « gain de poids » versus « absence/perte de poids » en lien avec le traitement d'olanzapine chez les patients schizophrènes. Nous aurions aussi pu investiguer les différences en terme de vulnérabilité aux effets secondaires métaboliques selon le sexe. Notre nombre de 15 patients demeure cependant suffisant pour obtenir des résultats significatifs dans les analyses de neuroimagerie avec la résonance magnétique.

Une autre limite de l'étude se trouve dans le fait que les sujets contrôles n'ont pas effectué deux examens de résonance magnétique à 16 semaines, ce qui aurait permis d'éliminer l'effet lié au temps dans la comparaison entre les patients schizophrènes et les sujets contrôles.

Notons de plus que les analyses d'imagerie structurale n'ont été effectuées qu'au niveau de la matière grise, en excluant donc la matière blanche, dans le contexte où

nous n'avions pas d'hypothèse spécifique quant aux liens entre les volumes de matière blanche et les effets secondaires métaboliques.

Plusieurs des patients impliqués dans l'étude, s'ils ne prenaient qu'un seul antipsychotique, recevaient simultanément d'autres médicaments psychotropiques, comme des benzodiazépines (oxazépam, clonazépam) ou des stabilisateurs de l'humeur (Lithium), ce qui a pu être un facteur confondant.

De plus, la majorité des patients schizophrènes recevaient déjà une médication antipsychotique (la risperidone pour près de 75% d'entre eux) avant de débiter l'étude et de changer/débiter le traitement d'olanzapine. Dans le contexte où l'ensemble des antipsychotiques ont été associés à l'émergence d'effets secondaires métaboliques, même en étant de manière moins marquée que l'olanzapine, ceci a pu représenter un autre facteur confondant.

7. Conclusion.

Nous nous sommes intéressés à plusieurs aspects des effets des antipsychotiques à travers cette étude. D'emblée, nos résultats supportent une littérature déjà abondante selon laquelle la prise d'olanzapine peut entraîner, au cours d'un traitement de 16 semaines, l'émergence d'effets secondaires de type métabolique, notamment l'augmentation de l'indice de masse corporelle, du poids et de la circonférence abdominale, en plus de l'augmentation de l'insuline à jeûn et de la leptine et la diminution de la ghreline.

Si aucun changement significatif au niveau des habitudes alimentaires n'a pu être mis en évidence à travers les 16 semaines de suivi, il n'en demeure pas moins qu'une corrélation négative entre l'augmentation de l'IMC et la désinhibition du contrôle alimentaire vient suggérer qu'un mécanisme d'altération de la perception subjective de contrôle au niveau de la prise alimentaire pourrait être associé au gain de poids.

Au niveau des analyses de neuroimagerie structurale, nous avons obtenu des données confirmant des volumes de matière grise réduits dans de nombreuses régions cérébrales chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets contrôles sains, de même que suggérant, à l'instar d'une littérature scientifique émergente, la possibilité d'effets neuroprotecteurs de l'olanzapine et de phénomènes de normalisation au niveau de quelques structures cérébrales au cours d'un traitement antipsychotique. Nous intéressant aux liens entre les structures cérébrales et les effets métaboliques, nous avons mis en évidence des associations entre les changements de plusieurs paramètres métaboliques (poids, ghreline, leptine) et les volumes de matière grise dans certaines régions spécifiques, soit les hippocampes et precuneus bilatéraux, de même que le gyrus orbitofrontal inférieur droit.

Les analyses de neuroimagerie fonctionnelle ont démontré des différences entre les sujets schizophrènes pré-traitement d'olanzapine et les sujets contrôles au niveau des schémas d'activations en lien avec les stimuli appétissants, notamment au niveau parahippocampique, thalamique et frontal, qui, corrélées avec des variables métaboliques et de comportement alimentaire, suggèrent une sensibilité de base accrue aux informations reliées à la nourriture chez les individus schizophrènes. Cependant, le traitement d'olanzapine a été associé à des activations accrues en

réponse aux stimuli appétissants, notamment au niveau amygdalien, cérébelleux et des insulas. Ces augmentations étaient corrélées avec des changements métaboliques et les scores de contrôle de la prise alimentaire chez les patients schizophrènes, suggérant que les effets secondaires métaboliques des antipsychotiques atypiques pourraient être médiés par des modifications du fonctionnement cérébral en lien, entre autres, avec la gestion des stimuli alimentaires.

Cette étude présente plusieurs limitations qui ont été détaillées plus haut, mais elle amène certainement de nouveaux éléments de compréhension à ajouter au nombre des données et efforts actuellement en cours pour mieux définir et comprendre les mécanismes des effets métaboliques des médicaments antipsychotiques chez les patients schizophrènes. De nombreuses autres études seront assurément nécessaires pour approfondir notre compréhension des liens et impacts des antipsychotiques sur les structures et fonctionnements neuronaux.

8. Sources documentaires.

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition) : DSM-IV. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
- 2) Organisation mondiale de la santé: Classification internationale des maladies: CIM-10. Paris, Masson, 1993.
- 3) Lalonde P, Aubut J. Grundberg F. Psychiatrie Clinique : Une approche bio-psycho-sociale. 3^{ème} édition. Gaétan Morin Éditeur, Montréal, 1999. 832 pages.

- 4) Kapur S., Psychosis as a State of Aberrant Salience: A framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 160:1, January 2003, 13-23.
- 5) Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia ?, *Am J Psychiatry*. 1996 Mar, 153(3) :321-30
- 6) Palmer BW., et al. What do we know about Neuropsychological Aspects of Schizophrenia ?, *Neuropsychol Rev* (2009) 19 :365-384.
- 7) Allen DN et al., A considération of neuropsychologically normal schizophrenia, *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Jan ;9(1) :56-63.
- 8) Kay SR et al., The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261-76.
- 9) Addington D. et al., Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale, *Br J Psychiatry Suppl*. 1993 Dec;(22):39-44
- 10) Maas JW, Bowden CL, Miller AL, Javors MA, Funderburg LG, Berman N, Weintraub ST. Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. *Schizophr Bull*. 1997;23(1):147-54.
- 11) Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med*. 1998 Sep;42(3):211-21.
- 12) Kaplan and Sadock, *Synopsis of Psychiatry*, Lippincott Williams and Wilkins, 9th édition 2002, 1460 pages.
- 13) Pietraszek M. Significance of dysfunctional glutamatergic transmission for the development of psychotic symptoms. *Pol J Pharmacol*. 2003 Mar-Apr;55(2):133-54.
- 14) Wieselgren IM, Lindström LH. CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their

predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1998 Nov 16;81(2):101-10.

15) Meltzer HY et al., Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and Serotonin2 pKi values. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1989; 251:238-246.

16) Tyson PJ, Roberts KH, Mortimer AM. Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? *Int J Neurosci.* 2004 Jun;114(6):593-6

17) Moncrieff J et al., A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychological Medicine*, Page 1 of 14. f Cambridge University Press 2010

18) Meyer JS, Quenzer LF: *Psychopharmacology. Drugs, the Brain and Behavior.* Massachusetts, USA, Sinauer Associates, 2005. 560 pages

19) Buckley PF. Factors that influence treatment success in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl 3:4-10.

20) Kaplan and Sadock, *Synopsis of Psychiatry*, Lippincott Williams and Willinks, 9th édition 2002, 1460 pages.

21) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23

22) Schartz MW. et al. Central Nervous System Control of Food Intake, *Nature*, Volume 404(6778), 6 April 2000, pp 661-671.

- 23) Wang GJ et al., Brain dopamine and obesity, *The Lancet*, Vol 357, February 3, 2001, p 354-357.
- 24) Bonhaus et al. en 1997, *Neuropharmacology* 36:621-629
- 25) Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, Tempel D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res Bull.* 1988 Dec;21(6):905-12.
- 26) Kawakami A, Okada N, Rokkaku K, Honda K, Ishibashi S, Onaka T. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress. *Stress.* 2008;11(5):363-9.
- 27) Clark KA, MohanKumar SM, Kasturi BS, MohanKumar PS. Effects of central and systemic administration of leptin on neurotransmitter concentrations in specific areas of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Feb;290(2):R306-12.
- 28) Deng C. et al., The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;34(1):1-4.
- 29) Kroeze WK. et al., H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Mar;28(3):519-26.
- 30) Wirshing et al, Novel antipsychotics comparison of liability, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999;60
- 31) Manztoros CS, The Role of Leptin in Human Obesity and Disease : A Review f Current Evidence. *Annals of Internal Medicine*, 1999 ; 130 :671-680.
- 32) Pico C. et al., Gastric leptin: a putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr.* 2003 Oct;90(4):735-41.

- 33) Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Nov;1212:97-113. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05799.x.
- 34) Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature.* 2001 May 24;411(6836):480-4.
- 35) Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1792(5):401-8.
- 36) O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Aug;35(4):559-72.
- 37) Burgos-Ramos E, Chowen JA, Argente J, Barrios V. Regional and temporal differences in leptin signaling in rat brain. *Gen Comp Endocrinol.* 2010 Feb 4.
- 38) Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS: Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 2006, 51:811-22.
- 39) Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens.* 2006 May;24(5):789-801
- 40) Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz. [Leptin and its association with obesity and type 2 diabetes]. *Gac Med Mex.* 2008 Nov-Dec;144(6):535-42.
- 41) Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Nov;8(6):603-10.
- 42) Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-

specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Mar;46(3):289-93.

43) Himmerich H, Schönknecht P, Heitmann S, Sheldrick AJ. Laboratory parameters and appetite regulators in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract*. 2010 Mar;16(2):82-92.

44) Addolorato G. et al., Hormones and drinking behaviour: New findings on ghrelin, insulin, leptin and volume-regulating hormones. An ESBRA Symposium report, *Drug and Alcohol Review* (March 2009), 28, 160–165

45) Yamada N, et al., Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 2011 Jul;152(7):2634-43.

46) Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY., Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jan;207(4):535-45.

47) Sentissi O. et al., Leptin and Ghrelin Levels in Patients With Schizophrenia During Different Antipsychotics Treatment : A Review, *Schizophrenia Bulletin*, vol 34 no. 6 pp. 1189-1199, 2008.

48) Wang HC, Chen PS, Lee IH, Yang YK, Yeh TL, Lu RB. Rapid leptin elevation after initiation of olanzapine? *Neuropsychobiology*. 2006;54(3):182-5

49) Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):70-85.

50) Wren AM et al., The Novel Hypothalamic Peptide Ghrelin Stimulates Food Intake and Growth Hormone Secretion, *Endocrinology*, Vol 141, No 11, p 4325-4329.

51) Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pharmacol*. 2002, 2 :665-668.

- 52) Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001, 24 :RC19-21.
- 53) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001, 50 1714-1719.
- 54) Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001, 50 :707-709.
- 55) Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001, 50 :2438-2443.
- 56) Pöykkö SM., et al., Low Plasma Ghrelin Is Associated with Insulin Resistance, Hypertension, and Prevalence of Type 2 Diabetes, *Diabetes*, Vol 52., October 2003.
- 57) Prince AC. et al., Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiologic responses of gut hormones to food in eating disorders. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):755-65.
- 58) Asakawa A. et al., A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology.* 2001 Sep;74(3):143-7.
- 59) Steiger A, Dresler M, Schüssler P, Kluge M., Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Jun 20;340(1):88-96.
- 60) Kim BJ. et al., Body Weight and Plasma Levels of Ghrelin and Leptin during Treatment with Olanzapine. *J Korean Med Si* 2008 ; 23 :685-90.

- 61) Palik E, Birkás KD, Faludi G, Karádi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Jun;68 Suppl1:S60-4.
- 62) Murashita M, Inoue T, Kusumi I, Nakagawa S, Itoh K, Tanaka T, Izumi T, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T. Glucose and lipid metabolism of long-term risperidone monotherapy in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Feb;61(1):54-8.
- 63) Pannacciulli N. et al., Brain Abnormalities in Human Obesity : a Voxel-Based-Morphometric Study, *Neuroimage* 2006;121 :1419-1425.
- 64) Pannacciulli N. et al., Relationships between Plasma Leptin concentrations and Human Brain Structure : A Voxel-Based-Morphometric Study, *Neuroscience Letter* 2007 February 2, 412(3) :248-253
- 65) Matochik JA et al., Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2851-4.
- 66) Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1686-96
- 67) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb;160(2):284-9.
- 68) Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 3rd Edition. Cambridge University Press. 2008. 1117 pages.
- 69) Virani AS, Bezchlibnyk-Butler KZ and Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 18th revised édition, Hogrefe Editions, 2009, 371 pages.

- 70) Baptista T, Zárata J, Joobert R, Colasante C, Beaulieu S, Páez X, Hernández L. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets*. 2004 Apr;5(3):279-99.
- 71) Bisson BR. et al., Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):231-8.
- 72) Czobor et al., *Journal of Psychopharmacology*, Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response : A differential association. Vol 22, juin 2002
- 73) Bai YM et al., Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*. 2006 Jul ; 163(7) :1276-9.
- 74) Procyshyn RM. et al., Changes in Serum Lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment, *Journal of Psychiatry Neuroscience* 2007; 32 (5) p331-338.
- 75) Wirshing DA: Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 18:13-26.
- 76) Kirk SL et al., Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Nov;207(1):119-25
- 77) Theisen FM. et al., Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs, *Psychiatric Genetics*, 2005 Dec;15(4):285-9.
- 78) Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71-83.
- 79) Ashburner J. et al. Voxel-Based Morphometry Methods, *Neuroimage* 2000 Jun ; 11(6 Pt 1) :805-21.
- 80) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in

SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273–289.

81) Rapport de la consultation sur l'obésité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Genève, 2-5 juin 1997 (WHO/NIT/NCD/98.1) :1998

82) Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):420-5.

83) Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. *J Clin Psychiatry*. 2004 May;65(5):686-9.

84) Kim SH, Kim K, Kwak MH, Kim HJ, Kim HS, Han KH. The contribution of abdominal obesity and dyslipidemia to metabolic syndrome in psychiatric patients. *Korean J Intern Med*. 2010 Jun;25(2):168-73.

85) Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: metabolic effects and the role of abdominal adiposity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Sep;16 Suppl 3:S142-8.

86) Simpson GM, Weiden P, Pigott T, Murray S, Siu CO, Romano SJ. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1535-8

87) Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo XF, Guo WB, Tang JS. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Jul;186(4):572-8.

88) Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, Adams DH, Ascher-Svanum H, Siris SG. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of

schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Apr;26(2):157-62.

89) Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 2005 Jun;66(6):761-7.

90) Quintana J, Lee J, Marcus M, Kee K, Wong T, Yerevanian A. Brain dysfunctions during facial discrimination in schizophrenia: Selective association to affect decoding. *Psychiatry Res.* 2011 Jan 30;191(1):44-50

91) Habel U, Chechko N, Pauly K, Koch K, Backes V, Seiferth N, Shah NJ, Stöcker T, Schneider F, Kellermann T. Neural correlates of emotion recognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1-3):113-23

92) Sentissi O, Viala A, Bourdel MC, Kaminski F, Bellisle F, Olié JP, Poirier MF. Impact of antipsychotic treatments on the motivation to eat: preliminary results in 153 schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):257-64.

93) Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME, Venables H, Bouchard RH, Roy MA, Alméras N. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Aug;16(8):1780-7

94) Mané A, Falcon C, Mateos JJ, Fernandez-Egea E, Horga G, Lomeña F, Bargalló N, Prats-Galino A, Bernardo M, Parellada E. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res.* 2009 Oct;114(1-3):136-43

95) Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998 Dec;155(12):1711-7.

