# **L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les hommes atteints de schizophrénie**

****

## Introduction :

La schizophrénie est un trouble mental chronique qui touche environ 1 % de la population mondiale. Il n'existe pas de biomarqueurs connus pour la schizophrénie, et le diagnostic repose sur l'observation des symptômes cliniques. Pendant de nombreuses années, on pensait que la schizophrénie survenait à une fréquence similaire chez les deux sexes. Cependant, des données récentes indiquent que la schizophrénie affecte les hommes plus souvent que les femmes .

La médecine accorde de plus en plus d'attention aux différences de l'évolution des maladies selon le sexe. La schizophrénie chez les hommes se manifeste généralement plus tôt que chez les femmes. L'incidence maximale chez les hommes survient entre 18 et 25 ans, tandis que chez les femmes, elle apparaît environ quatre ans plus tard. De plus, les femmes connaissent un second pic d'incidence lors de la ménopause. Chez les hommes, la schizophrénie a un cours plus sévère, présente une efficacité moindre des antipsychotiques, et la présentation clinique est plus souvent dominée par les symptômes négatifs. La pathogenèse de ces phénomènes n'est pas entièrement comprise; toutefois, les différences physiologiques dans le fonctionnement des hommes et des femmes, notamment en ce qui concerne les hormones sexuelles, sont probablement importantes.

Cette revue vise à présenter les connaissances actuelles et à analyser les facteurs pouvant influencer les niveaux de testostérone chez les hommes atteints de schizophrénie. Nous examinons les effets de la maladie elle-même (schizophrénie) et des antipsychotiques sur les niveaux d'hormones sexuelles et de prolactine. Cet article discute également d'autres problèmes courants dans ce groupe de patients pouvant perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (axe HPG), tels que le stress, l'obésité, l'abus d'alcool et les lésions hépatiques.

## Méthodes :

Les articles cités ont été sélectionnés à partir de PubMed, Web of Science ou Google. Différentes combinaisons de mots-clés ont été utilisées. Pas de limite pour la période ou le type de publications.

## Pathogenèse de la Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie multifactorielle dont l'étiologie n'est pas encore totalement comprise. Elle résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les études montrent une forte héritabilité, atteignant 60-80%, avec une implication de plusieurs gènes identifiés dans de vastes études génomiques. Ces gènes, souvent exprimés dans les neurones excitants et inhibiteurs, ne sont pas spécifiques à des zones cérébrales particulières, ce qui pourrait expliquer la diversité des symptômes.

Les variations structurelles génomiques rares, comme les CNV (variantes du nombre de copies), sont plus liées à la schizophrénie que les variations nucléotidiques simples, bien que ces dernières jouent un rôle moins spécifique. Environ 5% des cas sont liés à des CNV. Des mutations rares, comme la translocation DISC1 ou la microdélétion 22q11.2 (25–35 % des symptômes de schizophrénie) augmentent également le risque.

Les facteurs environnementaux, tels que des complications périnatales ou la vie urbaine, augmentent le risque de schizophrénie mais seulement en interaction avec des facteurs génétiques. Ces facteurs ne sont pas spécifiques à la schizophrénie et se retrouvent dans d'autres troubles psychiatriques.

La théorie neurodéveloppementale de la schizophrénie, formulée il y a plus de 30 ans, suggère que les personnes génétiquement prédisposées subissent des perturbations cérébrales prénatales ou précoces. Cependant, les symptômes de schizophrénie apparaissent plus tard dans la vie, probablement en raison de la maturation lente du cortex cérébral et de l'influence croissante de la dopamine à l'adolescence.

### Troubles de la neurotransmission dans la schizophrénie

#### Hypothèse dopaminergique de la psychose

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, formulée il y a plus de 50 ans, reste une explication centrale des symptômes de la maladie, bien que modifiée par la recherche. Elle est fondée sur l'observation que des médicaments comme la réserpine, qui réduisent les niveaux de dopamine, atténuent les symptômes psychotiques, tandis que des substances comme les amphétamines, qui augmentent la dopamine, aggravent ces symptômes. Initialement, cette théorie proposait que l'hyperactivité dopaminergique expliquait la schizophrénie, soutenue par l'efficacité des antipsychotiques bloquant les récepteurs D2.

En 1991, Davis et al. ont affiné cette théorie en suggérant une hyperactivité dopaminergique mésolimbique responsable des symptômes positifs et une hypoactivité dopaminergique dans le cortex préfrontal liée aux symptômes négatifs. Il a été démontré que le dysfonctionnement dopaminergique est principalement présynaptique, avec une augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine.

#### Hypothèse du glutamate dans la psychose

L'hypothèse du glutamate dans la psychose propose que l'excès d'activité dopaminergique dans le striatum résulte d'une hypofonction des récepteurs NMDA du glutamate situés sur les interneurones GABA-ergiques du cortex préfrontal.

Cette hypothèse repose sur des observations indirectes, telles que les effets psychotiques des antagonistes des récepteurs NMDA comme le PCP et la kétamine, qui provoquent des symptômes psychotiques, négatifs et cognitifs chez l'homme. Ces antagonistes augmentent la libération de dopamine dans le striatum et réduisent la dopamine dans le cortex préfrontal, reproduisant les déséquilibres dopaminergiques observés dans la schizophrénie.

L'inhibition des récepteurs NMDA affecte les interneurones GABA-ergiques, perturbant l'équilibre entre excitation et inhibition dans le cortex, ce qui entraîne une suractivation des neurones dopaminergiques mésolimbiques. Des cas d'encéphalite anti-récepteur NMDA, où les anticorps réduisent le nombre de récepteurs NMDA, provoquent des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie. Des anomalies génétiques affectant les sous-unités des récepteurs NMDA ont également été observées chez les patients schizophrènes.

#### Hypothèse de la sérotonine dans la psychose

L'hypothèse de la sérotonine dans la psychose suggère que la transmission sérotoninergique, en particulier via les récepteurs 5-HT2A, joue un rôle dans les symptômes de la schizophrénie. Cette idée a émergé des effets hallucinogènes du LSD, qui provoque des hallucinations similaires à celles observées dans la schizophrénie. Le LSD agit comme un agoniste partiel des récepteurs 5-HT2A, un antagoniste des récepteurs 5-HT1A, et à des doses plus élevées, stimule les récepteurs dopaminergiques D2.

L'effet hallucinogène du LSD est principalement attribué à l'activation des récepteurs 5-HT2A, tandis que les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2C ont un rôle modulateur. Le blocage de 5-HT2A par des inhibiteurs comme la ritanserine a permis de réduire les symptômes psychotiques et négatifs. Les antipsychotiques atypiques bloquent également ces récepteurs, souvent plus fortement que les récepteurs D2.

La pimavansérine, qui agit exclusivement en bloquant les récepteurs 5-HT2A, est utilisée pour traiter la psychose dans la maladie de Parkinson, où le blocage des récepteurs D2 est à éviter. Enfin, une forte concentration de récepteurs 5-HT2A dans le cortex favorise la libération de glutamate, stimulant les neurones dopaminergiques mésolimbiques et entraînant une libération excessive de dopamine, contribuant ainsi aux symptômes psychotiques.

### Hormones sexuelles et schizophrénie

Le cerveau présente un dimorphisme sexuel, avec des différences physiologiques significatives entre hommes et femmes dans des aspects tels que la sécrétion de neurotransmetteurs, les récepteurs des neurotransmetteurs et leur recapture. Ces différences influencent potentiellement le développement de troubles neuropsychiatriques, dont la schizophrénie. Certaines variations sont attribuées aux gènes liés aux chromosomes sexuels qui modifient la structure cérébrale, la matière grise et le flux sanguin. Par ailleurs, la microglie, une cellule immunocompétente, présente des différences entre les sexes dès le début de la vie, avec un rôle déterminant dans certaines pathologies neurodéveloppementales comme la schizophrénie.

Les hormones sexuelles, dont les œstrogènes, la testostérone, la prolactine (PRL), ainsi que des neurostéroïdes comme la prégnénolone, l'alloprégnénolone, la DHEA et le DHEA-S, influencent la physiologie cérébrale et pourraient contribuer à la pathogenèse de la schizophrénie. Ces hormones agissent sur le système nerveux central en modulant l'excitabilité neuronale, la connectivité synaptique et la transmission dopaminergique.

Les œstrogènes jouent un rôle protecteur contre la schizophrénie, et leur diminution, notamment à la ménopause, est associée à une aggravation des symptômes. Les femmes présentent souvent une schizophrénie plus tardive que les hommes, avec une exacerbation des symptômes en lien avec les variations hormonales. Le rôle neuroprotecteur des œstrogènes inclut la modulation des systèmes dopaminergique, glutamatergique et sérotoninergique. Des essais avec des modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERM), tels que le raloxifène, ont montré des résultats prometteurs pour atténuer les symptômes de la schizophrénie, bien que certaines études rapportent une aggravation dans des cas spécifiques.

La testostérone, bien que moins étudiée que les œstrogènes, module également la transmission dopaminergique et influence la schizophrénie de manière dose-dépendante. À faibles doses, elle semble avoir des effets neuroprotecteurs, mais à des doses plus élevées, elle peut aggraver les symptômes psychotiques. Les patients schizophrènes présentent des niveaux de testostérone variables, certains montrant une réduction de cette hormone, particulièrement sous traitement par antipsychotiques de première génération, tandis que d'autres montrent des niveaux élevés en cas de schizophrénie agressive ou résistante.

La prolactine, également impliquée, a des récepteurs dans des régions cérébrales liées à la cognition et à l'émotion, bien que son rôle dans la schizophrénie reste incertain. Une augmentation anormale de cette hormone pourrait accroître la susceptibilité à la schizophrénie, particulièrement chez les hommes.

Enfin, la DHEA et la DHEA-S, par leur pénétration facile dans le cerveau, apportent des effets neuroprotecteurs et améliorent les symptômes négatifs, la cognition et l'humeur chez les patients schizophrènes, avec un impact notable sur la modulation de la dopamine.

Ces découvertes ouvrent la voie à des traitements potentiellement différenciés selon le sexe, en ciblant des voies hormonales spécifiques dans la schizophrénie.

### Schizophrénie et Stress

Le stress est un facteur clé dans de nombreux troubles psychiatriques, influençant la pathogenèse initiale et les stades ultérieurs des maladies mentales. Il a été démontré que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est altéré dans ces troubles, incluant la schizophrénie.

La schizophrénie, à son tour, devient une cause de stress chronique. La stigmatisation sociale et l'exclusion des patients, que ce soit dans leur vie personnelle ou professionnelle, accentuent ce stress. Les patients schizophrènes sont à risque d'isolement social et d'exclusion, ce qui aggrave leur état. Cette exclusion peut résulter de comportements associés aux symptômes de la maladie ou des attitudes stigmatisantes envers les personnes atteintes. De plus, ces patients ont souvent une faible estime de soi, évitent les nouvelles relations et se perçoivent négativement, ce qui alimente les symptômes négatifs et aggrave le pronostic de la maladie.

Effets du Stress sur l'Axe HPG :

Le stress déclenche plusieurs réponses biologiques dans le corps, notamment la sécrétion de neurotransmetteurs et d'hormones. Les stresseurs, qu'ils soient mentaux ou physiques, activent le locus coeruleus et l'hypothalamus, entraînant une activation du système nerveux sympathique (SNS) et de l'axe HHS.

Le système nerveux sympathique stimule la médullosurrénale pour sécréter des neurotransmetteurs tels que l'adrénaline et la noradrénaline, préparant ainsi le corps à une réponse immédiate au stress. Cette réaction comprend la dilatation des pupilles, une accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la métabolisation du glucose.

Simultanément, l'axe HHS est activé. L'hypothalamus libère de la corticolibérine (CRH), stimulant la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse. L'ACTH, à son tour, augmente la sécrétion de glucocorticoïdes, principalement le cortisol, par les glandes surrénales. Le cortisol joue un rôle crucial dans la gestion du stress aigu en favorisant une réponse de lutte ou de fuite et en maintenant l'homéostasie.

Cependant, un stress prolongé peut perturber cet équilibre. Un stress chronique maintient l'activation de l'axe HHS, entraînant une sécrétion continue de cortisol. Ce phénomène est associé à une absence de rythme circadien pour le cortisol. Par ailleurs, le stress chronique peut affecter la production hormonale en inhibant la sécrétion de GnRH, LH, FSH et testostérone, et en augmentant la prolactine (PRL), ce qui peut affecter la fonction gonadique.

### Pharmacothérapie de la Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie chronique nécessitant un traitement pharmacologique à long terme. L'évolution de cette pathologie est marquée par des épisodes de rechutes et de rémissions, principalement des symptômes positifs (psychotiques). Malgré un traitement, les rechutes peuvent survenir, mais les recherches montrent que l'arrêt prématuré de la médication augmente considérablement le risque de rechute. Une étude a révélé qu'après cinq ans d'amélioration, l'arrêt du traitement avait entraîné une augmentation quasi quintuple du risque de rechute, avec un rapport de risque de 4,89 pour la première rechute et de 4,57 pour la deuxième. Ainsi, un traitement antipsychotique doit être maintenu pendant 1 à 2 ans après le premier épisode, et pour les patients ayant eu des rechutes, une poursuite du traitement pendant 2 à 5 ans est recommandée, voire à vie en cas de rechutes successives.

**Antipsychotiques**

Les antipsychotiques sont le traitement de première intention pour la schizophrénie, que ce soit dans les premiers épisodes ou lors de rechutes.

**Choix du Traitement**

Le choix du médicament antipsychotique dépend de plusieurs facteurs, dont les symptômes cliniques dominants, la tolérance du patient au traitement, le coût, les préférences du patient et les comorbidités. Il est généralement recommandé de débuter le traitement d'un premier épisode psychotique avec un antipsychotique de deuxième génération à dose plus faible. Les patients qui n'ont pas été traités auparavant ont tendance à mieux répondre au traitement mais présentent un risque accru d'effets secondaires extrapyramidaux et métaboliques.

**Clozapine**

La clozapine est l'un des médicaments les plus efficaces contre la schizophrénie, mais son utilisation présente des risques graves, notamment l'agranulocytose (neutropénie), qui survient dans 2,9 % des cas, et la neutropénie sévère (agranulocytose) qui touche 0,8 % des patients. En outre, la clozapine peut entraîner des complications graves comme la myocardite, avec une incidence variant de 1 sur 10 000 à 1 sur 500, et un taux de mortalité pouvant atteindre 50 %. Ce médicament est également associé à un risque accru de convulsions. En raison de ces risques, la clozapine n'est généralement pas utilisée comme traitement de première intention.

### Hyperprolactinémie

La prolactine (PRL) est une hormone polypeptidique produite par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure. Sa production est régulée principalement par la dopamine, qui inhibe sa libération en se liant aux récepteurs D2 des cellules lactotropes. Un excès de prolactine peut résulter d'une dysrégulation de la sécrétion de PRL, de lésions de l'hypothalamus ou de la présence d'un prolactinome hypophysaire.

Les niveaux physiologiques de PRL chez les hommes sont généralement compris entre 5 et 20 ng/mL. Un excès de prolactine peut provoquer des troubles tels que la gynécomastie, la galactorrhée, la dysfonction érectile et une diminution de la libido chez les hommes, ainsi que des troubles du cycle menstruel chez les femmes.

**Hyperprolactinémie chez les patients non traités par antipsychotiques :**

Les niveaux de PRL chez les patients schizophrènes non traités par antipsychotiques sont peu clairs. Certaines études montrent des niveaux de PRL normaux ou réduits, mais d'autres rapportent des niveaux plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie de premier épisode. Une petite méta-analyse a confirmé des niveaux de PRL plus élevés chez les patients schizophrènes comparés aux témoins sains.

**Hyperprolactinémie associée aux antipsychotiques :**

Les antipsychotiques, en particulier les antipsychotiques de première génération, peuvent induire une hyperprolactinémie en bloquant les récepteurs D2 dans la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire, qui relie l'hypothalamus et l'hypophyse. Ce blocage inhibe l'effet inhibiteur physiologique de la dopamine sur la sécrétion de PRL.

Les antipsychotiques de première génération (par exemple, les butyrophénones et phénothiazines) sont plus susceptibles de provoquer une hyperprolactinémie, en particulier en raison de leur forte affinité pour les récepteurs D2. En revanche, les antipsychotiques de deuxième génération, comme la clozapine et la quétiapine, sont moins susceptibles de provoquer cette élévation grâce à leur dissociation plus rapide du récepteur D2, permettant à la dopamine endogène de stimuler à nouveau les récepteurs.

Les antipsychotiques de deuxième génération, cependant, ne sont pas exempts de ce risque. Des médicaments comme la rispéridone, la palipéridone et l'amisulpride ont montré une plus grande propension à induire une hyperprolactinémie, notamment en raison de leur forte affinité pour le récepteur D2 et de leur dissociation plus lente du récepteur.

**Effets cliniques de l'hyperprolactinémie :**

L'élévation des niveaux de PRL peut provoquer des symptômes tels que des troubles menstruels, la galactorrhée, la dysfonction érectile, et la diminution de la libido. Un excès de PRL prolongé peut également entraîner une réduction de la densité osseuse chez les hommes et les femmes.

### Schizophrénie et Obésité

L'obésité chez les personnes atteintes de schizophrénie est un problème de santé majeur, en particulier chez les femmes, et elle est souvent exacerbée par des facteurs tels que la sédentarité, des habitudes alimentaires déséquilibrées, et l'effet des traitements antipsychotiques. Les neuroleptiques atypiques, comme l'olanzapine et la clozapine, sont associés à une prise de poids importante en raison de leurs effets sur les récepteurs de la sérotonine et de la dopamine, ainsi que sur les mécanismes du contrôle de l'appétit dans l'hypothalamus. Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) sont également présentes chez les hommes obèses, avec des modifications hormonales importantes liées à l'excès de tissu adipeux, comme une réduction de la testostérone et un dérèglement du métabolisme de la leptine, ce qui influence négativement la fonction reproductive.

Les personnes obèses présentent également un risque accru de développer un syndrome métabolique, qui inclut des problèmes comme l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, et la stéatose hépatique. Ces troubles peuvent avoir un impact direct sur l'axe HPG, en réduisant la sécrétion de gonadotrophines et perturbant la production de testostérone. De plus, l'augmentation du tissu adipeux viscéral favorise la libération d'acides gras libres dans la circulation sanguine, ce qui contribue à la résistance à l'insuline et à d'autres complications métaboliques, amplifiant ainsi les effets délétères sur la santé physique et hormonale des patients.

Les traitements antipsychotiques, bien qu'efficaces pour la gestion des symptômes de la schizophrénie, peuvent entraîner des effets secondaires importants, incluant une prise de poids significative et un risque accru de troubles métaboliques. Ces effets nécessitent une surveillance étroite et une gestion intégrée des aspects psychologiques et physiques pour améliorer la qualité de vie des patients.

### Schizophrénie et Addictions

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent un risque élevé de consommation de substances psychoactives, avec un abus de substances 3 à 9 fois plus fréquent que dans la population générale. Environ 50 % des patients schizophrènes sont dépendants d’une substance à un moment de leur vie, ce qui conduit souvent à un diagnostic de trouble comorbide. La dépendance est plus fréquente chez les hommes, et l’alcool est particulièrement abusé en raison de sa disponibilité et légalité. Plusieurs hypothèses expliquent cette co-occurrence, incluant des facteurs socio-environnementaux négatifs, une susceptibilité génétique et la théorie de l'auto-médication, où les patients consomment des substances pour atténuer les symptômes de la schizophrénie ou les effets secondaires des antipsychotiques. L’abus d’alcool chez ces patients augmente le risque de maladies hépatiques telles que la stéatose, l’hépatite et la cirrhose alcoolique, en plus de maladies hépatiques non alcooliques et de l’atteinte causée par les antipsychotiques.

**Effets de l’Alcool et des Lésions Hépatiques sur l’Axe HPG**

L'abus d'alcool perturbe le système reproducteur masculin, affectant l’axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG). L’alcool provoque un hypogonadisme primaire en endommageant directement les testicules, par le biais d'un stress oxydatif et la production de ROS (espèces réactives de l’oxygène). Ces ROS affectent le foie, le cerveau et les testicules, entraînant une réduction de la production de testostérone et une augmentation des gonadotropines. L’alcool augmente aussi la production de bêta-endorphine, inhibant la synthèse de testostérone et induisant la mort des cellules de Leydig. De plus, l'alcool perturbe la biosynthèse de la testostérone et affecte la production de LH par son impact sur la protéine kinase C.

L’abus chronique d’alcool, en particulier en cas de cirrhose alcoolique, conduit à une féminisation chez les hommes, avec des symptômes tels que l’atrophie testiculaire, une faible libido, des altérations de la spermatogenèse, une gynécomastie, et des changements dans la distribution des poils corporels. Ce phénomène est dû à des lésions testiculaires induites par l’éthanol et des anomalies dans le système HPG, entraînant une réduction des niveaux de LH et une augmentation des niveaux d’œstrogènes, favorisée par l’activité accrue de l’aromatase dans le foie. Cette conversion de la testostérone en estradiol et de l’androstènedione en estrone conduit à une diminution de la testostérone libre, favorisant l’apparition de caractéristiques féminisantes chez ces patients.

**Dr Issam Outaik**

**Service de psychiatrie - CHU – Agadir**

**Décembre 2024**