

## Qu'est-ce qui est violent, la schizophrénie ou ce qui l'accompagne ? (A. Bottéro)

Chaque fois qu'un crime odieux est commis par un sujet passé par nos services ressort l'antienne d'une "violence schizophrénique". La schizophrénie agressive *per se* ? La plupart des psychiatres qui soignent, au jour le jour, les patients atteints d'une telle affection ne le voient pas de cet œil. Pour eux, ces patients sont avant tout fragiles. Ils craignent par dessus tout de se faire remarquer, de commettre des actes répréhensibles, et consacrent beaucoup de leurs efforts à passer le plus inaperçus. Mais les vieux poncifs sur la maladie mentale ont la vie dure. La schizophrénie n'a-t-elle pas hérité du statut de folie par excellence ? De la folie la plus "étrange", celle qui nous angoisse et dont nous redoutons le pire : son caractère imprévisible, un jour ou l'autre forcément dangereux ?

Les "crimes schizophréniques" font couler beaucoup d'encre. Mais quand on en décortique minutieusement les circonstances, le plus souvent aucune spécificité schizophrénique ne transparaît. Ce sont des crimes qui s'expliquent par les motifs les plus habituels : la haine tenace, la jalousie, l'impulsivité irréfléchie, des mobiles très prosaïques tels que l'intérêt, le vol, la frustration sexuelle. Et l'on y retrouve fréquemment à l'œuvre les ingrédients les plus connus de l'agressivité sociale que sont une enfance marquée par la violence et la transgression, des conditions de vie socio-économiques précaires, un abus de substance désinhibitrices (crack, alcool, etc.). Une récente étude de psychiatrie légale finlandaise vient nous renseigner un peu plus sur ce dernier aspect du problème (1).

Un échantillon, représentatif au plan national, de 90 hommes ayant commis, ou tenté de commettre, un homicide et diagnostiqués atteints d'une "maladie psychotique sévère" a été analysé en croisant l'ensemble des informations cliniques obtenues à leur interrogatoire, celui de leurs proches, ainsi que l'étude des documents médicaux disponibles.

78 % s'avèrent atteints de schizophrénie, 17 % d'un trouble schizo-affectif. Les 5 % restant répondent à la qualification, plutôt vague, de "psychose d'autre origine". Les auteurs se sont avant tout intéressés aux "comorbidités" en présence. 74 % des patients étaient des consommateurs réguliers d'une ou de plusieurs substances psycho-actives : 72 % de l'alcool, 36 % d'une autre drogue, 34 % de l'alcool et d'une autre drogue. L'association à un "trouble de la personnalité antisociale" est, elle aussi, prédominante : elle est présente dans un cas sur deux. Et tous les sujets qui présentaient un trouble de la personnalité étaient des consommateurs réguliers de toxiques.

Au total, dans cet échantillon de criminels psychotiques qui paraît fortement biaisé à l'encontre des schizophrénies

(l'absence complète de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques étonne), moins d'un quart se trouvent être des sujets atteints d'une schizophrénie isolée. C'est peu. On aimerait maintenant que les auteurs approfondissent leur travail en s'intéressant au contexte psychologique et social dans lequel sont survenus les homicides en question. Quelles conditions socio-affectives ont présidé à l'enfance de leurs auteurs ? quels mobiles ont finalement été retenus, à l'issue de l'instruction ? Deux points qu'il importerait d'élucider avant de mettre en avant une violence "typiquement schizophrénique".

1. Putkonen A. et coll. Schizophr Bull 2004 ; 30 : 59-72.

## Association de neuroleptiques : une étude cas-témoins (A. Bottéro)

Associer deux ou plusieurs neuroleptiques est une pratique clinique courante. Si elle a été longtemps prônée en France par des considérations d'ordre surtout théorique sur l'intérêt de combiner des propriétés thérapeutiques qui diffèreraient d'une molécule à l'autre (du genre effet "sédatif" + effet "désinhibiteur", ou "ataraxique" + "antiproductif", ou encore "polyvalent" + "incisif", etc.), si elle trouve encore à se justifier aujourd'hui en faisant valoir une "résistance" clinique, force est de reconnaître que l'on dispose de très peu de travaux qui se soient attachés à en évaluer objectivement les bénéfices. D'où la valeur des très rares études publiées sur la question. La dernière en date est une étude rétrospective de type cas-témoins, qui a été conduite sur l'ensemble des observations de patients hospitalisés pour un état psychotique, trois mois à la suite, dans le département de psychiatrie de l'Hôpital McLean à Belmont (Harvard Medical School, Mass.) (1).

70 patients ayant reçu deux neuroleptiques ou plus durant leur séjour ont été identifiés. Ils ont été appariés avec 70 autres patients, hospitalisés à la même période pour le même motif, mais n'ayant reçu qu'un seul neuroleptique à la fois. Toutes les posologies ont été converties en mg-équivalents de chlorpromazine par jour, afin de faciliter les comparaisons (soit un reflet grossier de l'activité antidopaminergique déployée).

Que constate-t-on ? D'abord la variété des neuroleptiques prescrits, qui ne sont pas que des "nouveaux" : olanzapine (46 %), quétiapine (34 %), rispéridone (19 %), halopéridol (16 %), perphénazine (16 %), clozapine (6 %), thioridazine (4 %), chlorpromazine (4 %), fluphénazine (4 %), thiothixène (3 %), et loxapine, prométhazine et trifluoropérazine (4 % en tout). A noter, pour remettre ces données dans leur contexte, que la période considérée remonte à l'année 1998, et que le

service en question est un service universitaire, à la pointe de l'innovation thérapeutique.

Si les posologies pratiquées en début d'hospitalisation sont quasiment les mêmes pour les deux groupes étudiés, la dose moyenne totale de neuroleptiques reçue au cours du séjour est tout de même 78 % plus importante en cas de polythérapie neuroleptique. La durée de séjour est multipliée par deux chez les patients qui y sont soumis. Leur pourcentage d'effets secondaires est 56 % plus élevé (effets extra-pyramidaux en premier lieu), tandis que leurs scores d'amélioration clinique apparaissent identiques à ceux observés sous monothérapie (dans les 11 % à peine). Ce dernier résultat étant calculé après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, du diagnostic et des scores initiaux obtenus à deux échelles cliniques standards (la CGI, le GAF). Dans les deux groupes, les autres traitements co-administrés ne différaient pas statistiquement.

Un trait intéressant : les patients qui reçoivent une association de neuroleptiques débutent leur maladie en moyenne quatre ans plus tôt que les autres. Même si ce point suggère fortement que les patients pour lesquels on recourt plus facilement à une association de neuroleptiques sont plus gravement malades, les inconvénients d'une telle pratique l'emportent nettement sur ses avantages. Bien entendu, l'étude présente la faiblesse d'être rétrospective. Elle ne permet nullement d'écarter l'hypothèse qu'une sélection des patients les plus résistants s'opère, qui conduit à forcer le traitement en multipliant les neuroleptiques. Mais au vu de la durée moyenne de séjour – une vingtaine de jours –, l'hypothèse la plus vraisemblable reste que l'impatience des thérapeutes prime. Celle-ci est souvent mauvaise conseillère. La précipitation à additionner les neuroleptiques se traduit par une détérioration de la tolérance des patients, sans bénéfice thérapeutique substantiel. En matière de neuroleptiques aussi, patience et longueur de temps font plus que force ni que rage.

1. Centorrino F. et coll. Am J Psychiatry 2004 ; 161 : 700-706.

### **Troubles de l'interaction sociale et système dopaminergique mésolimbique : rôle du BDNF** (S. Pirot)

Nous avons évoqué à plusieurs reprises dans NPTD le rôle majeur joué par le nucleus accumbens et les neurones dopaminergiques (DA) mésolimbiques dans l'identification et l'évaluation de la signification émotionnelle d'un stimulus, en particulier lorsque celui-ci a valeur de "récompense" (au sens large du terme), dans la genèse des états émotionnels en rapport avec cette "récompense" ainsi que dans les phénomènes d'apprentissages liés à la motivation et aux processus

décisionnels qui contrôlent les mouvements dirigés vers une telle "récompense" (*pour détails : NPTD n°22, p 25-34 et n°25, p 39-44*) (*pour revue : 1,2*). A ce titre, le système DA mésolimbique joue également un rôle, tant chez l'animal que chez l'homme, dans les interactions sociales et les processus d'apprentissage qui lui sont associés : il est en effet activé par des stimuli sociaux aversifs tels que l'agression (intra- ou interspécifique) ou la soumission sociale, lors d'expériences d'affiliation, de coopération sociale, et il est impliqué dans la formation d'une "mémoire sociale" (i.e préférence d'un partenaire aboutissant à la liaison d'un couple, attachement maternel, etc) (*3,4,5,6,7,8,9*). Les neurones DA mésolimbiques interviendraient donc, entre autres, dans la perception du "statut social" de l'individu et dans l'évaluation des menaces issues de son environnement social (*pour revue : 5*). Leur dysfonctionnement (et l'altération des fonctions cognitives qui en découle) pourrait ainsi contribuer au *retrait social* qui caractérise la dépression de nombreux autres troubles psychiatriques.

*Berton et coll. (10)* se sont récemment attachés à mettre en évidence, chez la souris, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux effets d'un dysfonctionnement des interactions sociales sur l'activité des neurones DA mésolimbiques. L'exposition répétée (pendant 10 jours) à un "agresseur" potentiel (i.e le rat) entraîne ainsi un syndrome de "retrait social", caractérisé par un désintérêt et une forte aversion de la souris pour ses congénères qui perdurent bien au-delà de la période initiale de stress. Cette altération du fonctionnement social s'accompagne d'une forte (et persistante) augmentation des taux de *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dans le nucleus accumbens. En outre, la délétion locale, au sein de l'aire tegmentale ventrale, du gène codant pour le BDNF – animaux *knockdown* – s'oppose aux effets comportementaux induits par "l'agresseur" et normalise, au même titre qu'un traitement chronique (mais pas aigu) par la fluoxétine ou l'imipramine, les interactions sociales de la souris (*10*). Cet effet met en jeu l'*up-* et la *down-regulation* (dans le nucleus accumbens) d'un grand nombre de gènes impliqués pour la plupart dans la neuroplasticité cellulaire.

Le BDNF synthétisé par les neurones DA mésolimbiques serait donc directement impliqué dans **l'aversion sociale et les troubles du comportement associés** : parce qu'il intervient dans la plasticité neuronale (dépendante de l'activité) du système DA mésolimbique, le BDNF semble logiquement requis dans les processus d'apprentissage associatifs inhérents à toute forme de dysfonctionnement social. En accord avec ces données, l'action du BDNF au sein du système DA mésolimbique est d'ailleurs liée, tout du moins chez le rat, au développement d'un phénotype de type "dépressif" (*pour détails : 11*).