

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*).

Ces résultats peuvent paraître surprenants au regard de l'effet "antidépresseur" supposé du BDNF dans l'hippocampe (*pour détails : NPTD n°21, p 20*). Le facteur neurotrophique aurait-il des effets totalement opposés selon le système neuronal incriminé ? Las, rien n'est jamais acquis...

1. Wise R.A. Nat Rev Neurosci 2004 ; 5(6) : 483-494.
2. Schultz W. Annu Rev Psychol 2006 ; 57 : 87-115
3. Rilling J. et coll. Neuron, 2002 ; 35(2) : 395-405.
4. Ochsner K.N. Curr Op Neurobiol 2004 ; 14 : 254-258.
5. Insel T.R., Fernald R.D. Annu Rev Neurosci 2004 ; 27 : 697-722.
6. Young L.J., Wang Z. Nat Neurosci 2004 ; 7(10) : 1048-1054.
7. Cabib S. et coll. Behav Brain Res 2000 ; 112(1-2) : 13-22.
8. Tidey J.W., Miczek K.A. Brain Res 1996 ; 721(1-2) : 140-149.
9. Cabib S. et coll. Behav Brain Res 2000 ; 112(1-2) : 13-22.
10. Berton O. et coll. Science 2006 ; 311 : 864-868.
11. Eisch A.J. et coll. Biol Psychiatry 2003 ; 54(10) : 994-1005.