

ensuite d'être certain, d'avoir fait une grippe vingt ans auparavant. D'où l'intérêt de disposer d'autres preuves du diagnostic durant la grossesse incriminée. C'est ce que vient de faire une équipe américaine, en étudiant le taux d'anticorps anti-grippaux à partir d'une banque d'archives sériques établie pour une cohorte de femmes enceintes ayant participé à une étude du devenir de leurs enfants de la conception à l'âge adulte, dans les années soixante (3).

Les résultats sont plutôt concluants : le risque de développer une schizophrénie s'avère multiplié par sept lorsque la mère a contracté une grippe, confirmation sérique à l'appui, durant le premier trimestre de sa grossesse. En revanche il n'est pas augmenté lorsque la grippe survient pendant le 2^e ou le 3^e trimestre, ce qui ne corrobore pas parfaitement les résultats des études épidémiologiques précédentes. Pour les auteurs, cet écart entre premier et second trimestres s'expliquerait par un problème de critères de périodisation choisis. S'ils disent vrai sur ce point (leur démonstration manque de clarté), on tiendrait là la première validation biologique tangible d'une hypothèse depuis longtemps soulevée. Que ces résultats se voient confirmés, et des mesures préventives simples pourraient en découler. Après la rubéole et l'infection herpétique, déjà sérologiquement mises en cause dans les antécédents fœtaux de schizophrénies, la grippe serait soigneusement à éviter pendant la grossesse.

1. Sundquist K. et coll. Br J Psychiatry 2004 ; 184 : 293-298.
2. Van Os J. Br J Psychiatry 2004 ; 184 : 287-288.
3. Brown S.A. et coll. Arch Gen Psychiatry 2004 ; 61 : 774-780.

Imagerie des schizophrénies : neuro-dégénérescence, neuro-plasticité ou artefact iatrogène ? (A. Bottéro)

Nous avons longuement évoqué dans un précédent article la controverse qui oppose les tenants d'une neuro-dégénérescence dans les schizophrénies à ceux qui, tel D. Weinberger, défendent un modèle neuro-développemental (1). Principal objet de débat, l'interprétation d'études d'IRM concluant tantôt à une diminution progressive du volume de certaines aires cérébrales, tantôt à une augmentation des espaces ventriculaires, tantôt au deux, au cours des premières années d'évolution d'une schizophrénie. Données que les tenants d'un mécanisme neuro-dégénératif tiennent pour preuve que des phénomènes neurotoxiques, de type apoptotique ou autre, se trouvent en jeu dans les schizophrénies, tandis que leurs contradicteurs y voient une illustration des capacités de plasticité cérébrale, avec adaptation fonctionnelle des circuits neuronaux, de leurs contacts synaptiques en particulier, aux conditions d'activité perturbées de la maladie. Autrement dit, pour les premiers, la schizophrénie s'accompagnerait d'une destruction irrémédiable de tissu cérébral ; pour les seconds, elle ne ferait que provoquer sa rétraction, par

défaut d'utilisation. Les conséquences d'hypothèses aussi diamétralement opposées changent tout pour les intéressés. Autant la neuroplasticité leur permet d'espérer que, s'ils sont bien soignés, leurs cerveaux pourront récupérer, autant la dégénérescence neurotoxique les prive à jamais d'un tel horizon.

D. Weinberger vient apporter un nouvel argument au débat (2). La plupart des études qui ont pu mettre en évidence une rétraction des tissus cérébraux dans les schizophrénies, remarque-t-il, portaient sur des patients traités par des doses substantielles de neuroleptiques à forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂. Les mesures d'imagerie plus récentes, pratiquées sous neuroleptiques "atypiques", à l'affinité D₂ notoirement plus faible, échouent à retrouver de telles fluctuations des volumes cérébraux et ventriculaires en fonction de l'évolution. On pourrait donc être en présence d'un simple artefact iatrogène, en rapport avec la désactivation forcée des circuits dopaminergiques. Si l'hypothèse paraît des plus recevables, elle reste à confirmer. Un espoir pour les patients ? Un argument supplémentaire en tout cas pour leur épargner tout blocage dopaminergique excessif, dont on a sûrement trop longtemps sous-estimé le potentiel neurotoxique.

1. Bottéro A. NPTD 2003 ; 21 : 13-16.
2. Weinberger D.R. et coll. Arch Gen Psychiatry 2003 ; 60 : 848-849.
3. Highley J.R. et coll. Br J Psychiatry 2003 ; 183 : 414-417.

Rein et lithium (A. Bottéro)

Le lithium est toxique pour la fonction rénale, certes, mais dans quelles proportions ? Une petite étude rétrospective de patients traités au long cours par du lithium nous apporte de nouveaux éléments de réponse. L'évolution des créatininémies de 114 sujets traités pendant 4 à 30 ans a été retracée. Si l'on retient comme seuil de définition de l'insuffisance rénale une créatinine supérieure à 15 mg/l, 21 % des patients ont développé une insuffisance rénale sous lithium. Un patient sur cinq, c'est beaucoup, et l'on se demande comment les auteurs peuvent-ils conclure leur publication en déclarant que "dans la très grande majorité des cas, le lithium n'affecte pas la fonction rénale" ; ne pas décourager les patients est un souci légitime, inutile toutefois d'en rajouter... Point important à noter : tous les sujets ayant développé une insuffisance rénale ont présenté un phénomène de "créatinine grimpante" : une augmentation lentement progressive de leur créatinine, avant d'atteindre au seuil de l'insuffisance rénale. Le phénomène est absent chez les autres patients. Il met donc bien en évidence une population à risque, facile à détecter.

D'autres facteurs de risque sont associés : un épisode d'intoxication au lithium, une HTA ou un diabète (deux pathologies affectant la filtration glomérulaire), la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Toutefois

un patient sur deux qui développe une insuffisance rénale ne présente aucun de ces facteurs. Hommes et femmes sont autant exposés. La durée de la lithiothérapie, le niveau moyen des lithiémies (0.61 mEq pour les insuffisants rénaux, 0.58 pour les autres, dans cet échantillon : aucune différence) et la dose totale cumulée de lithium absorbée (pas moins de 5 kilos en moyenne !) ne jouent pas.

En bref, un patient sur cinq mis sous lithium risque de voir sa créatinine grimper progressivement d'un dosage à un autre. La surveillance annuelle de ce paramètre reste donc impérative. Lorsque son ascension se confirme, les auteurs recommandent de réduire significativement la posologie du lithium. Dans leur série d'insuffisants rénaux, la moitié ont vu leur créatinine baisser à la suite de cette simple mesure ; elle n'a pas varié chez trois autres, pour continuer à s'aggraver chez les neuf restants, imposant un arrêt définitif du lithium. Même si l'étude souffre des défauts inhérents à une méthodologie rétrospective, elle nous remet en mémoire que le lithium est très néphrotoxique et qu'il impose une surveillance stricte de la créatinine, chez les hypertendus et les diabétiques en particulier.

Lepkifker E. et coll. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 : 850-856.

Complications neuropsychiatriques de la stimulation cérébrale profonde (A. Bottéro)

La stimulation cérébrale par implantation d'électrodes au niveau des noyaux sous-thalamiques est devenue une thérapie de référence dans la maladie de Parkinson en situation d'impasse médicamenteuse. Son efficacité, qui peut être spectaculaire, a déclenché un engouement dont on est pas sûr qu'il soit toujours bien mesuré. Le Comité Consultatif National d'Éthique a récemment plaidé en faveur de son utilisation expérimentale dans les TOCs "résistants", arguant du fait qu'il s'agit d'une thérapie possiblement efficace dans cette indication "désespérée", qui présente l'avantage d'être "pratiquement dépourvue de complications" (1,2). Cette dernière assertion mérite aujourd'hui d'être sérieusement revue et corrigée, vu l'avalanche de complications psychiatriques consécutives à une implantation à laquelle on est en train d'assister. Deux psychiatres de Madison (Wisconsin) en donnent une analyse assez complète (3).

Les états maniaques sont une complication relativement fréquente de l'implantation sous-thalamique. Leur déclenchement peut être anatomiquement très sensible : un réglage de quelques dixièmes de mm en plus ou en moins dans la position des électrodes au niveau de la zone stimulée peut suffire à les déclencher comme à les interrompre. D'une manière générale, les patients atteints de maladie de Parkinson qui sont implantés signalent une élévation de leur humeur pendant les stimulations. La plupart de ces états d'excitation surviennent en l'absence de tout antécédent de bipolarité. L'excitation s'accompagne souvent d'agitation et de confusion. Les conduites de

désinhibition sexuelle sont fréquentes. Ces états sont généralement sévères et nécessitent le plus souvent des soins hospitaliers.

Même constat pour les complications dépressives. Le démarrage des stimulations peut s'accompagner de fluctuations dépressives fugaces, avec déclenchement subit d'une idéation suicidaire incoercible, qui se dissipent en quelques minutes après leur interruption. Des accès de mélancolie délirante aiguë ont été observés, ayant imposé une hospitalisation d'urgence. Les tentatives de suicide ne sont pas rares, et plusieurs cas de suicide ont été enregistrés. Il est souvent difficile de faire la part entre le rôle propre des stimulations et la diminution ou l'arrêt des traitements dopaminergiques, dans le déclenchement de ce type de complications. Sans compter l'état d'"épuisement cérébral" des patients candidats à l'intervention.

D'autres complications paraissent de plus mauvais augure, qui évoquent les classiques syndromes frontaux observés au décours des leucotomies : chute de l'attention, perte d'initiative, apathie, repli social, difficultés d'abstraction, de réalisation dans les tâches complexes, désinhibition des conduites avec absence d'insight et de jugement moral.

Ont encore été rapportées l'accentuation d'une agoraphobie, une anxiété sociale généralisée, des modifications de la personnalité.

On manque d'une quantification chiffrée de la fréquence de survenue de ces complications neuropsychiatriques. Elles doivent en tout cas être prises en compte dans la décision de recourir à une stimulation cérébrale profonde. Rappelons que la technique opératoire s'accompagne elle-même d'un certain nombre de complications neurochirurgicales. Une estimation récente les évalue à 7,5 % d'hémorragies cérébrales, 11 % de complications infectieuses, 10 % de faiblesse musculaire (parésie / asthénie) et 8 % d'hémiplégies/hémi-parésies. En somme une thérapie qui est loin d'être "pratiquement dépourvue de complications". Mieux vaut le savoir avant de s'y lancer.

1. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la société. "La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères". Avis n° 71 en date du 25 avril 2002 : <http://www.comite-ethique.fr>
2. Bottéro A. NPDT 2003 ; 23 : 13-23.
3. Piascki S.D. et Jefferson J.W. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 : 845-849.

Un billet d'humeur (H. Ollat, A. Bottéro)

La littérature psychiatrique, qu'elle soit "fondamentale" ou "clinique", devient de plus en plus pauvre, pour ne pas dire stérile.