

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 thérapeutique 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 thérapeutique 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 thérapeutique 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.

Les articles "cliniques" rendent compte presque exclusivement d'études de neuroimagerie fonctionnelle et d'essais thérapeutiques. La neuroimagerie fonctionnelle (dont nous aimerions bénéficier en France) a certes permis d'identifier avec plus ou moins de constance des régions cérébrales dont le dysfonctionnement est lié aux symptômes cliniques. Mais que faire en pratique de cette information ? Quant aux essais thérapeutiques, ils sont formatés de telle sorte que les troubles psychiatriques sont considérés de façon uniquement globale, sans que jamais (ou presque) ne soient détaillés des "profils" particuliers pour les "répondeurs" ou les "non répondeurs". Bien pire peut-être, parce qu'il faut être politiquement correct, les effets parallèles du psychotrope sur d'autres paramètres (les fonctions cognitives, les troubles du sommeil, la qualité de vie, etc...) sont totalement ignorés parce que cela ne rentre pas dans les "guidelines". Ainsi, chacun dans notre coin, nous nous forgeons une opinion sur le choix de tel ou tel psychotrope, au sein d'une pharmacopée terriblement "neutre".

Quant au "fondamental", il se meurt de problèmes financiers, tant les équipes sont maintenant dépendantes de fonds privés abondés par l'Industrie Pharmaceutique. Les contrats avec celle-ci sont eux aussi dominés par le "politiquement correct" ("économiquement correct" serait plus approprié) parce qu'il faut obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans les meilleurs délais : le profil récepteuriel du psychotrope ou les effets de celui-ci sur des tests comportementaux inscrits au Panthéon des modèles animaux, au mépris de leur inadéquation avec la clinique.

Ainsi, malgré de pressants besoins, la pharmacopée psychiatrique n'évolue-t-elle guère.

Amygdale, hippocampe et autisme (H. Ollat)

L'équipe de *David Amaral* (Californie) mène une série d'études en IRM structurale visant à mieux préciser la neuropathologie des troubles autistiques. Elle vient de publier des résultats intrigants concernant l'amygdale et la formation hippocampique (1).

L'étude a été menée avec quatre groupes de sujets âgés de 7.5 à 18.5 ans : des autistes avec ou sans retard mental (respectivement n = 18 et n = 22), des patients souffrant d'un syndrome d'Asperger (n = 21) et des sujets contrôles (n = 22)... Une fois de plus ce type d'étude peut nous faire pâlir d'envie, tant il est encore difficile d'obtenir une IRM dans nos hôpitaux...

Le volume cérébral total est comparable dans les quatre groupes mais les autistes se distinguent par des anomalies du volume des deux amygdales et des deux formations hippocampiques.

Quant aux amygdales, leur volume augmente normalement de façon parallèle à l'âge (de 40 % entre 7.5 et 18.5 ans). Ce n'est pas le cas chez les autistes. Chez les

plus jeunes (de 7.5 à 12.5 ans), qu'ils aient ou non un retard mental, elles sont plus volumineuses que celles des contrôles (d'environ + 15 %) mais chez les plus âgés (de 12.75 à 18.5 ans) leur volume est normal. Il semble donc que l'amygdale des autistes, d'abord hypertrophique, ne se développe pas normalement avec l'âge. Ceci peut expliquer les résultats apparemment discordants de la littérature : une hypertrophie amygdalienne a été rapportée chez de jeunes autistes (2), tandis qu'on a conclu à un volume amygdalien normal chez des autistes adultes, ou d'âges très différents (3).

Reste la question des conséquences cliniques de cette anomalie du développement amygdalien. Selon les études comportementales de primates, humains ou non, avec des lésions amygdaliennes (4) le dysfonctionnement amygdalien ne peut être responsable du trouble des interactions sociales qui caractérise l'autisme. En revanche il pourrait intervenir dans les troubles anxieux que présentent fréquemment les autistes (5).

Quant aux formations hippocampiques, normalement leur volume ne se modifie pas entre 7.5 et 18.5 ans. C'est aussi le cas chez les autistes, mais elles sont anormalement volumineuses (environ + 10 % par rapport aux contrôles). Cette hypertrophie peut être la conséquence d'un trouble du développement, avec en particulier un déficit de l'élimination des neurones surnuméraires (6). Elle peut aussi être liée à une "hyperfonction", dont témoignent les capacités mnésiques extraordinaires de certains autistes.

1. Schumann C.M. et coll. *J Neurosci* 2004 ; 24(28) : 6392-6401.
2. Sparks B.F. et coll. *Neurology* 2002 ; 59 : 184-192.
3. Haznedar M.M. et coll. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 1994-2001.
4. Amaral D.G. et coll. *Genes Brain Behav* 2003 ; 2 : 295-302.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Ed 4. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994.
6. Bauman M., Kemper T.L. In : *The neurobiology of autism*. Baltimore : Johns Hopkins UP 1994 : 119-145.

Troubles du neurodéveloppement et schizophrénie (H. Ollat)

Deux principaux types d'observations ont permis de penser que des troubles du neurodéveloppement contribuent, au moins pour partie, à la pathogénie de la schizophrénie : les anomalies morphologiques et cytoarchitecturales des cerveaux de schizophrènes (1), et le développement à l'âge adulte de troubles (comportementaux et neurobiochimiques) de "type schizophrénique" chez l'animal dont le cortex préfrontal a été privé de ses afférences hippocampiques en période néonatale (2).