

Éliminer les déficients mentaux ? L'*American Journal of Psychiatry* était pour (A. Bottéro)

On sait que les psychiatres nazis ont mis beaucoup de zèle à faire bénéficier les malades mentaux allemands de la "solution finale" (1). On sait moins que les psychiatres américains, à la même époque, se posaient très sérieusement la question eux-aussi d'"euthanasier" (l'euphémisme avait alors cours pour désigner cette variété hygiénique d'assassinat) les "déficients mentaux". Un récent article publié dans une revue d'histoire de la psychiatrie s'attache à exhumer les pièces du débat auquel l'*American Journal of Psychiatry* avait ouvert ses pages en 1942 : elles sont aussi révélatrices que dérangeantes (2).

En faveur de passer sans attendre à la chambre à gaz les quelques "60 000 faibles d'esprit irrécupérables" qui "encombrent" les hôpitaux psychiatriques US, on trouve un certain *Dr. Foster Kennedy*. Ce neurologue faisait en effet valoir, avec beaucoup de bonne foi, qu'il incombait à la médecine un double devoir moral : celui de libérer ces patients de "l'agonie de vivre" dont ils étaient victimes, tout en épargnant à la société "la charge intolérable" qu'ils lui faisaient subir. De faire d'une pierre deux coups, en somme.

Contre une proposition aussi radicale, on trouve *Leo Kanner*, le psychiatre d'enfants qui devait laisser son nom à l'autisme infantile. Ses arguments judicieux, plutôt prudents, et comme on va le voir pas très élevés moralement, étaient les suivants : 1) la notion de déficience mentale n'a qu'une faible valeur scientifique ; 2) il n'existe pas de corrélation entre le QI d'un individu et son utilité sociale ; 3) les "faibles d'esprit" se trouvent être indispensables à la bonne santé de l'économie américaine. Imagine-t-on un instant quel serait son avenir si on la privait de telles petites mains ? Exemples d'emplois où les QI faibles se montrent irremplaçables, selon *Kanner* : collecter les poubelles, éplucher les légumes, écaler les huîtres, ramasser le coton. "Il n'est pas de sot métier", dit bien le proverbe. *Kanner* s'avoue toutefois partager l'avis de son adversaire sur un point : la stérilisation forcée lui paraît comme à lui "une procédure souvent souhaitable" pour les patients qui "intellectuellement ou affectivement se trouvent incapables d'élever des enfants".

Comment le débat fut-il tranché, en définitive ? Par un éditorial anonyme (l'anonymat est toujours préférable quand vous traitez ce genre de questions), qui parut dans le numéro suivant du célèbre journal, qu'on peut donc considérer comme la position officielle de l'Association américaine de psychiatrie à l'époque. Cet éditorial soulignait tout d'abord que les deux auteurs s'accordaient sur la question importante de la stérilisation des déficients mentaux. De fait, la légalité de "l'eugénisme hygiéniste" aux Etats-Unis avait largement précédé les expérimentations des nazis dans le domaine. C'était une

notion acquise pour la psychiatrie américaine, passée dans ses mœurs depuis les années vingt. Et elle fit des ravages (3). Mais un argument nouveau était développé par cet éditorial, qui montrait les progrès accomplis entre temps par la psychanalyse. Il concernait cette curieuse affection que les parents continuaient de porter, en dépit de tout, à des enfants aussi gravement handicapés sur le plan relationnel. Un amour étrange, manifestation pathologique, qui n'était pas sans rappeler les relations anormales observées "dans les familles de psychotiques". Selon l'éditorial, il devait concentrer toute l'attention scientifique des psychiatres. Et leur mission était de le corriger, car c'était finalement là tout le problème, l'obstacle sentimental principal à l'élimination rationnelle des patients. Seul garde-fou (c'est le mot), qui devait quand même faire la différence avec l'Allemagne nazie, le ou les auteur(s) de l'éditorial préconisai(en)t qu'une législation soit préalablement votée, avant que "l'euthanasie puisse devenir d'ici peu une procédure de routine".

On peut se rassurer, la démocratie a donc bien quelque vertu. Comme le conclut l'auteur de l'article, sans elle la psychiatrie américaine serait vraisemblablement passée de la prévention à l'éradication. Il paraissait en effet logique, une fois qu'on s'était mis d'accord pour stériliser les porteurs de gènes défectueux de passer à l'étape suivante, qui consistait à régler une fois pour toute le problème en se débarrassant d'eux. La leçon ne mérite-t-elle pas quelque méditation en nos temps de pangénéisme ? Et quel historien se penchera sur les termes du débat dans la psychiatrie française de l'époque ? Car ne doutons pas qu'il eut lieu. Dans "*L'homme, cet inconnu*" (1936), le chirurgien *Alexis Carrel*, prix Nobel de médecine 1912, ne déclarait-il pas cause nationale urgente l'élimination de tous les malades mentaux inutiles à la société ? Un best-seller incroyable, constamment réédité, toujours disponible en édition de poche.

1. Müller-Hill, B. *Science nazie, science de mort*. Odile Jacob, Paris, 1989.
2. Joseph, J. The 1942 "euthanasia" debate in the *American Journal of Psychiatry*. *History of Psychiatry*, 2005 ; 16 : 171-179.
3. Chase, A. *The legacy of Malthus. The social costs of the new scientific racism*. The University of Illinois Press, Urbana-Chicago, 1980.

L'espoir, composante primordiale de l'effet placebo (A. Bottéro)

Tout thérapeute le sait, l'attente que ses patients manifestent à l'égard de son traitement représente une attitude à laquelle il se doit de prêter la plus grande attention, et qu'il est préférable d'entretenir (dans les limites de l'honnêteté intellectuelle autorisées par la

science, là est tout le problème), s'il veut accroître ses chances de réussir. Et cela d'autant plus que le succès thérapeutique est nullement garanti d'avance. C'est particulièrement le cas des états dépressifs, dont 30 à 50 % ne répondent pas au premier antidépresseur qui est prescrit, et dans lesquels les effets de transfert et de suggestion sont souvent si importants. Si bien que lorsqu'on se voit contraint de changer d'antidépresseur, on s'efforce en général de prescrire un produit attendu par son patient, bien accueilli par lui, qui suscite son anticipation positive, un espoir au moins relatif de sa part. Mobiliser les forces morales, et conforter l'amorce de leur mobilisation, cette fragile flamme de l'espoir (au sens psychodynamique du terme) en train de se ranimer, constitue un aspect essentiel de la thérapeutique antidépressive. Et plus un tel espoir sera entretenu avec conviction par le thérapeute, c'est à dire plus le sien propre sera solide, sincère, authentique, dépourvu de doute et d'hésitation – car il n'est rien de plus contagieux que l'espoir dans les affaires humaines –, plus le phénomène tendra à se renforcer et à entraîner la dynamique positive escomptée. Il faut croire d'ailleurs que les laboratoires pharmaceutiques sont bien plus conscients du problème que les cliniciens, à observer les trésors de persuasion que déploient leurs visiteurs, quand ils vous font l'article d'un antidépresseur. Quelquefois on en vient même à se demander si les rôles ne sont pas, un bref moment, inversés. Durant la visite de labo, le déprimé qui désespère de sa panoplie d'antidépresseurs, n'est-ce pas le psychiatre ? Et la thérapeute qui vient lui redonner courage avec une nouvelle molécule, la visiteuse qui y croit dur comme fer ? Une fois regonflé par cette apparition charitable, le prescripteur saura bien réinsuffler à ses patients un peu de cet air frais qui lui aura redonné vie...

Un essai clinique au "design" élémentaire vient à point nommé nous confirmer tout cela (1). Les auteurs se sont intéressés à la relation existant entre l'espoir d'une efficacité thérapeutique, tel que le manifeste le patient déprimé au début de son traitement antidépresseur, et le taux de réponses observé après lui. L'essai durait 9 semaines, il concernait 25 "déprimés majeurs", avec toutes les évaluations qu'on est en droit d'attendre. Ses résultats parlent d'eux-mêmes. 90 % des patients qui initialement croyaient le plus à l'efficacité du traitement proposé ont répondu, contre 33 % seulement pour ceux qui n'affichaient qu'une opinion mitigée à son encontre. Point intéressant, ni la gravité de la dépression ou sa durée, ni le nombre d'antécédents dépressifs n'exercent d'influence sur le taux de réponse. Rien de nouveau en somme, mais il n'est pas inutile de vérifier que ce que le métier nous apprend tous les jours peut se démontrer "expérimentalement", à l'aide d'un protocole souvent très simple.

Là où le même phénomène devient intéressant, c'est lorsqu'on le retrouve dans des thérapeutiques beaucoup

plus ardues et expérimentales, dont les enjeux scientifiques et éthiques deviennent tels que les chercheurs tendent à l'oublier. C'est le cas d'une récente tentative de greffe de neurones dopaminergiques embryonnaires, dont on a beaucoup parlé dans les médias, qui, chose rare et méritoire, fut conduite dans des conditions de double-aveugle les plus strictes, chez des sujets souffrant d'une maladie de Parkinson évoluée. Un sous-groupe des expérimentateurs s'est attaché à étudier l'amélioration de la qualité de vie observée à 12 mois de greffe, en fonction de ce que les patients ont cru avoir reçu (2). Les conclusions sont nettes : la greffe réelle ne marche pas mieux que la greffe placebo. Mais, et c'est là que ça devient passionnant, quel que soit le traitement reçu, vraies cellules embryonnaires ou cellules placebo, plus les patients se montraient convaincus d'avoir bénéficié du traitement authentique, meilleure se trouvait leur condition clinique un an plus tard. Et une telle amélioration est on ne peut plus objective : les cliniciens, qui ignoraient eux-aussi si leurs patients avaient ou non reçu les fameuses cellules embryonnaires, ont systématiquement côté comme nettement plus améliorés, échelles neurologiques *ad hoc* à l'appui, les patients qu'ils percevaient comme ayant vraisemblablement dû bénéficier de la greffe des cellules embryonnaires.

Pour le dire autrement, l'effet placebo neurochirurgical est un effet thérapeutique majeur : proportionnel à la puissance qui lui est prêtée, tant par les patients que par ses artisans médecins. Soit dit en passant, les tentatives néo-psychochirurgicales par neurostimulation transcrânienne qui sont actuellement prônées dans le traitement des TOCs dits "résistants" devraient en prendre de la graine. Bien qu'il soit particulièrement délicat à mettre en œuvre, le double-aveugle neurochirurgical reste le seul moyen de savoir si le résultat thérapeutique de l'intervention est véritablement le fruit de la technique, ou seulement lié à l'aura d'efficacité qui lui est prêtée. Il n'y a aujourd'hui aucune raison d'accepter que la "nouvelle neurochirurgie des maladies mentales", qui a été bien hâtivement avalisée par notre Comité consultatif national d'éthique, s'en trouve dispensée (3).

Autre réflexion importante : à en juger par cet essai, contrairement à ce que l'on croit, l'effet placebo n'est pas qu'une simple réaction éphémère, qui se dissipe avec le temps, à la différence du "véritable" effet thérapeutique. C'est un effet lui aussi "véritable", qui dure et peut très bien se maintenir. Dans le cas présent, douze mois d'amélioration significative d'un Parkinson très évolué, ce n'est pas rien. On est donc en droit de s'interroger sur la durée réglementaire des essais cliniques. Huit semaines de double-aveugle, comme c'est le cas pour la très grande majorité d'entre eux actuellement, est-ce bien suffisant pour écarter à coup sûr un effet placebo ?

Toujours sur le même sujet, pour ceux qui ont besoin de "voir pour y croire", signalons une étude d'imagerie

cérébrale fonctionnelle particulièrement démonstrative (4). Lorsqu'on mesure au Pet-Scan la consommation cérébrale régionale de glucose sanguin chez des cocaïnomanes auxquels on injecte en double-aveugle du méthylphénidate ou un placebo, on constate que celle-ci s'avère 50 % plus élevée lorsque le sujet s'attend à recevoir du méthylphénidate plutôt que du placebo. Cette augmentation du métabolisme glucosé est bien entendu encore plus prononcée quand le sujet reçoit *effectivement* de l'amphétaminique. Mais lorsqu'il n'en reçoit pas alors qu'il *s'attend* à en recevoir, elle reste quantitativement plus importante que s'il pense avoir droit au placebo. Une autre variable, "subjective" celle-là, s'avère étroitement corrélée à cette attente de drogue : le niveau de plaisir ressenti. Celui-ci est d'autant plus fort que le sujet escompte bénéficier d'une drogue effective, et maximum quand il la reçoit. Bref, s'attendre à un effet pharmacologique tend à en exagérer les corrélats objectifs. Les auteurs interprètent ces résultats par un mécanisme d'amplification des signaux dopaminergiques. Les centres du plaisir et de la motivation ne réagissent pas qu'aux neurotransmetteurs. Les idées, les indices de rappel d'une expérience positive, l'anticipation du plaisir ou d'un bien-être sont aussi de puissants stimulants. Et tout porte à croire que l'attente d'un effet thérapeutique bénéfique s'accompagne elle aussi de variations significatives des neurotransmissions.

1. Krell H.V. et coll. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 : 1174-1179.
2. McRae C. et coll. Arch Gen Psychiatry 2004 ; 61 : 412-420.
3. Bottéro, A. Neuropsychiatrie : Tendances & Débats 2004 ; 23 : 13-24.
4. Volkow N. Am J Psychiatry 2004 ; 161 : 621.
(Commentaire par l'auteur de sa publication originale : Volkow N.D. et coll. J Neurosci 2003 ; 23 : 11461-11468.)

La lithiémie au doigt ? (A. Bottéro)

Mesurer la lithiémie des patients à partir d'un micro-prélèvement de sang effectué sur la pulpe d'un doigt, à la manière d'un dextro, c'est ce que nous propose désormais un laboratoire du New Jersey. On perçoit vite les avantages qui pourraient être retirés d'une méthode aussi pratique : lithiémies instantanées (à peine 2 minutes seraient nécessaires), faciles à prélever, répétables, qui

évitent le long détour par un laboratoire d'analyses médicales, etc. Un réel progrès, si du moins la technique est fiable. D'après une publication signée par des consultants et des actionnaires du labo en question, ce serait le cas. Trois essais comparatifs, totalisant 269 patients, démontrent un excellent taux de concordance avec les dosages lithiémiques standards : de 0,92 à 0,98. Il est peut-être sage d'attendre la vérification par des experts plus indépendants avant de s'équiper. Mais il est indéniable que ce pourrait être un réel avantage pour relancer le meilleur de nos régulateurs de l'humeur, dont la lourdeur des contrôles sanguins tend à décourager l'emploi. Affaire à suivre...

Glazer W.M. et coll. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 : 652-655.

Le récepteur 5-HT₇ : une nouvelle cible thérapeutique dans la dépression ? (S. Pirot)

Certains antidépresseurs (e.g. l'amitriptyline) et antipsychotiques (e.g. la clozapine) présentent, entre autres, une forte affinité pour le récepteur sérotoninergique de type 7 (5-HT₇). En outre, un traitement chronique par divers antidépresseurs (fluoxétine, miansérine, imipramine, désipramine, clorgyline ou néfazodone) entraîne chez le rat une *down-regulation* de ce récepteur dans l'hypothalamus (1) : autant d'arguments en faveur d'un **rôle possible du récepteur 5-HT₇** – largement distribué dans des régions limbiques (amygdale, hippocampe, cortex, septum) mais également dans le thalamus et l'hypothalamus, dont le noyau suprachiasmatique (2) – **dans l'efficacité thérapeutique de certains antidépresseurs et antipsychotiques**. Afin de vérifier cette hypothèse, *Guscott et coll.* ont récemment étudié le comportement de souris mutantes dépourvues du gène du récepteur 5-HT₇ (souris *knock-out*) dans 3 tests comportementaux (3) :

- i) la *Prepulse Inhibition* (PPI) du réflexe de sursaut^(a), qui permet d'étudier les processus précoces du traitement de l'information sensorielle – à ce titre, c'est un modèle des troubles du filtrage sensorimoteur chez les schizophrènes
- ii) le labyrinthe en croix surélevé, modèle animal classique "d'anxiété"

(a) Le terme de PPI décrit l'inhibition du réflexe de sursaut déclenché par un stimulus extéroceptif violent et inattendu (*pulse*) lorsque celui-ci est précédé à court terme d'un préstimulus (*prepulse*) plus faible, trop faible pour lui-même induire le réflexe. Le plus souvent on utilise des stimulus auditifs, mais on peut aussi avoir recours à des stimulus tactiles (bouffées d'air). Chez le rat on mesure de façon automatisée l'amplitude de la réponse réflexe (constituée de sauts) et sa latence (c'est-à-dire le délai entre le stimulus et le pic de la réponse). Chez l'homme on mesure les mêmes paramètres pour le réflexe de clignement (une composante du réflexe de sursaut), grâce à l'enregistrement électromyographique de l'activité du muscle orbiculaire de l'œil.