

Neuroleptiques, prise de poids et hypocrélines (orexines) (H. Ollat)

La prise de poids induite par les traitements neuroleptiques pourrait tenir, au moins pour partie, à une activation des neurones de l'aire hypothalamique latérale (AHL) qui expriment des hypocrélines (ou orexines). Rappelons que ces peptides sont non seulement des orexigènes mais qu'ils jouent aussi un rôle important dans le maintien de l'éveil (voir n° 17 de cette revue, pages 31-38).

Une équipe de chercheurs du Tennessee a étudié les effets de différents neuroleptiques sur l'expression par les neurones de l'AHL d'un gène immédiat précoce, le *c-fos*, tenue pour un paramètre de l'activation neuronale.

Résultats : les neuroleptiques qui ont activé les neurones exprimant les hypocrélines appartiennent au groupe de ceux qui font le plus grossir (clozapine, olanzapine, chlorpromazine, rispéridone) ; inversement les neuroleptiques qui n'ont pas activé ces neurones appartiennent au groupe de ceux qui font le moins grossir (ziprasidone, fluphénazine, halopéridol).

Oui, mais... Il n'y a eu qu'une injection ; est ce que cette activation se maintient au fil d'une administration prolongée ? Le délai entre l'injection et le sacrifice des animaux n'a pas permis d'étudier leur comportement alimentaire. Et est-ce que la prise de poids des schizophrènes sous neuroleptiques peut être expliquée simplement par une boulimie ?

Fadel J. et coll. J Neurosciences 2002 ; 22 : 6742-6746.

L'ecstasy et ses dégâts (H. Ollat)

On savait déjà que l'ecstasy – un dérivé de l'amphétamine – affecte les neurones sérotoninergiques.

Une étude récente, menée chez le singe, montre qu'aux doses consommées au cours des *rave parties* elle peut aussi détruire les neurones dopaminergiques. Si ces résultats sont confirmés, il faut craindre de nouveaux syndromes parkinsoniens...

Ricaurte G.A. et coll. Science 2002 ; 297 : 2260-2263.

Peur d'une dysmorphie corporelle. Une nouvelle indication pour les ISRSs ? (H. Ollat)

La peur d'une dysmorphie corporelle autrement dit la dysmorphophobie, caractérisée par la préoccupation obsédante d'un défaut corporel (totalement imaginaire

ou bien réel, mais alors léger, sans commune mesure avec la préoccupation), est par définition source d'une souffrance importante (voir par exemple DSM-IV), et elle peut atteindre une intensité délirante. Les patients dysmorphophobiques quêtent inlassablement des traitements esthétiques (cosmétologiques, dermatologiques, dentaires, chirurgicaux) pour corriger leurs défauts imaginaires, traitements toujours insatisfaisants et susceptibles de renforcer les préoccupations, quand ils n'en créent pas de nouvelles... En outre leur fonctionnement social et professionnel est plus ou moins sévèrement perturbé. Souffrance et difficultés peuvent entraîner des hospitalisations à répétitions et des tentatives de suicide dont certaines "réussissent". Bref la dysmorphophobie est une maladie grave.

La majorité des traitements médicamenteux qui ont été essayés n'ont eu que peu ou pas d'effets (1), du moins jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRSs). Depuis 1989 une série de cas cliniques et deux études en ouvert (menées avec la fluvoxamine) ont laissé espérer que les ISRSs puissent être efficaces chez les dysmorphophobiques (pour revue : 2). Dans le même temps la seule étude contrôlée menée chez ces patients a conclu que la clomipramine (qui inhibe la recapture de sérotonine) est plus efficace que la désipramine (qui a très peu d'effets sur la recapture de sérotonine) (3).

L'équipe de *Katharine Phillips*, une des spécialistes de ce trouble, a publié récemment une seconde étude contrôlée, menée cette fois-ci avec un ISRS, la fluoxétine (2). Cette étude a porté sur 67 patients (dont 70 % de femmes) âgés d'une trentaine d'années, avec une dysmorphophobie délirante dans 40 % des cas. Les patients ont été traités pendant 12 semaines soit par un placebo, soit par la fluoxétine dont la posologie a été très rapidement augmentée (jusqu'à près de 80 mg par jour en moyenne...).

Au terme du traitement, le groupe fluoxétine s'est distingué du groupe placebo par une amélioration plus importante des préoccupations et du fonctionnement socio-occupationnel. Mais il faut souligner que cette amélioration s'est manifestée tardivement, après 7 semaines en moyenne, et surtout qu'elle est relativement modeste, n'atteignant une significativité clinique que chez la moitié des patients.

A noter également que la réponse à la fluoxétine est apparue comme indépendante de la durée et de la sévérité du trouble dysmorphophobique, ainsi que de l'association à des troubles de la personnalité, une dépression majeure ou des troubles obsessionnels-compulsifs.

Au total... pas trop d'enthousiasme (ne serait-ce qu'à cause de la dose de fluoxétine utilisée, même si il n'y a pas eu de problèmes majeurs de tolérabilité), ce qu'admettent fort bien les auteurs en concluant qu'il faut corroborer ces résultats par d'autres études, chercher à savoir si les résultats seraient meilleurs avec un traitement plus long et/ou une association à une

psychothérapie ou d'autres psychotropes, dont les neuroleptiques atypiques. C'est néanmoins un espoir.

1. Phillips K.A. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 1138-1149.
2. Phillips K.A. et coll. Arch Gen Psychiatry 2002 ; 59 : 381-388.
3. Hollander E. et coll. Arch Gen Psychiatry 1999 ; 56 : 1033-1039.

La signification pronostique du "switching" au cours des troubles bipolaires (H. Ollat)

Certes ce fut *Kraepelin* qui, en 1899, reconnut les troubles bipolaires (BP) auxquels il donna leur nom d'alors, la folie maniaco-dépressive. Mais auparavant, en 1854, deux auteurs français avaient décrit – sous le nom de "folie circulaire" pour *J.P. Falret* et de "folie à double forme" pour *J. Baillarger* – une forme très particulière du trouble bipolaire, caractérisée par la transition directe (le *switch* dans notre jargon franco-anglais) d'un état maniaque à un état dépressif, ou vice-versa. Ils ne sont pas complètement tombés dans l'oubli, on les trouve encore cités au paragraphe "Historique des troubles bipolaires" des bons manuels de psychiatrie... mais on accorde peu d'intérêt au *switch* lui-même. Par exemple le DSM-IV isole globalement des cycles rapides sans que soit mentionnée la possibilité de passages directs d'un épisode maniaque à un état dépressif majeur, ou l'inverse.

Pourtant l'étude récente de *Maj et coll.*, qui s'intéressent depuis longtemps à l'évolution des troubles BP, montre que les *switches* peuvent être un indice de mauvais pronostic.

Cette étude concerne les 97 patients BP admis dans le service de psychiatrie hospitalo-universitaire de Naples entre 1978 et 1990 pour état dépressif ou état maniaque, et qui ont développé au moins un *switch* dans le mois suivant. Le groupe contrôle a été constitué de 97 patients BP tirés au sort parmi ceux admis pendant la même période et dont l'humeur n'a pas changé de polarité pendant un mois.

Ces deux groupes étaient comparables quant à l'âge moyen (42-43 ans), au sex ratio (à peu près autant d'hommes que de femmes) et aux antécédents familiaux de troubles BP. En revanche les *switchers* avaient un passé plus lourd (presque trois fois plus d'hospitalisations antérieures que les contrôles – en moyenne 4.3 versus 1.6).

Dix ans plus tard, on a pu faire un bilan fonctionnel chez 79 des *switchers* et 84 des contrôles.

Premier résultat plutôt rassurant, l'existence d'un *switch* lors d'un épisode ne signifie pas qu'il en sera de même pour les épisodes suivants : seuls 56 % des *switchers* ont encore eu au moins un *switch* pendant les 10 ans, ce

qu'on peut attribuer, au moins pour partie, au traitement prophylactique.

Deuxième résultat, inquiétant cette fois : les *switchers* dont l'humeur avait changé au moins deux fois de polarité pendant l'épisode index ont passé plus de la moitié de leur temps (55 %) en rechutes, alors que les autres, *switchers* ou non, n'y ont passé que 20-25 % de leur temps (ce qui est quand même beaucoup...). Naturellement les premiers avaient aussi un plus mauvais fonctionnement et une plus mauvaise qualité de vie.

Maj M. et coll. Am J Psychiatry 2002 ; 159 : 1711-1717.

Atrophie de la formation hippocampique au cours d'un état de stress post-traumatique. Quelle relation ? (H. Ollat)

Les études de neuroimagerie structurale ont régulièrement montré que l'état de stress post-traumatique (ESPT) chronique et consécutif à des traumatismes répétés s'accompagne d'une atrophie de la formation hippocampique (FH) (1). Reste la question, vivement débattue, de la signification de cette atrophie : est-elle la conséquence des stress répétés ? ou bien est-ce qu'elle préexiste aux stress et qu'elle facilite alors des réactions pathologiques ?

Les études expérimentales de *Sapolsky* (2) plaident pour la première hypothèse. Inversement le fait que seuls certains sujets exposés aux stress répétés développent un ESPT plaide pour la seconde.

Pour y voir plus clair *Gilbertson et coll.* (3) ont mené une étude de type cas-contrôle chez des jumeaux homozygotes américains, où un seul du couple avait fait la guerre du Vietnam. Pour certains de ces couples (n = 12), le vétéran avait développé un ESPT chronique ; pour les autres (n = 23) ce n'était pas le cas.

Comme attendu i) le volume de la FH des vétérans sans ESPT est identique à celui de leurs jumeaux ii) et le volume de la FH des vétérans avec ESPT est inférieur à celui des précédents.

Le résultat nouveau est que le volume de la FH des jumeaux des vétérans avec ESPT est lui aussi anormalement faible, alors qu'ils ne souffrent pas de ce trouble. Donc une atrophie de la FH pourrait préexister à l'ESPT et en faire le lit..

1. Hull A.M. Br J Psychiatry 2002 ; 181 : 102-110.
2. Sapolsky R.M. Cambridge, MA : MIT Press, 1992.
3. Gilbertson M.W. Nature Neurosci 2002 ; 11 : 1242-1247.