

## Schizophrénie : l'hypothèse virale relancée (A. Bottéro)

Ce n'est pas la première fois qu'une publication vient apporter de l'eau au moulin de l'hypothèse virale de la schizophrénie. Depuis trente ans, combien de virus n'auront-ils pas été tour à tour incriminés, pour aussitôt se voir innocentés par autant de publications négatives ? Si bien que l'on y croit plus beaucoup... Un article récemment paru dans les très sérieux *Proceedings of the National Academy of Science* réussit à raviver l'attention, tant par sa qualité et l'ampleur des résultats annoncés, que par le type de virus mis en cause. Des rétrovirus en l'occurrence, ce qui constitue une grande première pour la schizophrénie.

Les auteurs ont étudié le LCR de 35 patients dont la schizophrénie venait de se déclencher (âge moyen = 25 ans), et de 20 autres chez lesquels l'affection était chronique, en prenant soin d'éliminer tout cas présentant des symptômes infectieux. Les prélèvements étaient comparés au LCR de 22 sujets atteints d'une maladie neurologique non inflammatoire et à celui de 30 sujets sains.

Les résultats sont surprenants. 28,6 % des schizophrénies aiguës (10 patients sur les 35 réunis) présentaient des séquences de nucléotides homologues à celles de rétrovirus connus dans leur LCR ! Pour les schizophrénies chroniques en revanche, un seul sujet s'est révélé positif aux rétrovirus. Aucune corrélation avec l'âge de début de la maladie, sa durée, le sexe ou les manifestations cliniques n'a pu être mise en évidence, qui distinguerait ces patients par rapport aux autres. Quant au LCR des cas neurologiques et des témoins, il ne présentait pas la moindre trace d'un rétrovirus quelconque.

Les rétrovirus identifiés appartiennent soit à la famille des rétrovirus endogènes humains (HERV-W), une famille déjà mise en cause dans le diabète et la polyarthrite rhumatoïde, et dont un membre vient d'être isolé dans le LCR de sujets atteints de sclérose en plaque, soit à d'autres groupes de rétrovirus, apparentés au virus de la leucémie des muridés.

L'intérêt de cette découverte tient aux propriétés particulières des rétrovirus. Ceux-ci peuvent s'intégrer au génome de l'hôte pour se transmettre à sa descendance, entraînant au passage autant de délétions, mutations ou interférences dans les mécanismes de translation et d'expression géniques, qui seraient aptes à rendre compte de l'héritabilité de certaines schizophrénies. Dans une autre hypothèse, l'intégration de rétrovirus dans l'ADN de l'hôte pourrait expliquer le retard d'expression clinique qui caractérise la schizophrénie et intrigue tant les chercheurs. Rappelons qu'à côté de schizophrénies d'étiologie manifestement génétique, de nombreux arguments plaident en faveur de schizophrénies en rapport avec divers

accidents environnementaux précoces : infections virales *in utero*, accidents hypoxiques périnataux, etc. Si les futurs cas de schizophrénie exposés à de tels risques précoces manifestent souvent pendant l'enfance un ensemble de symptômes neuro-cognitifs avant-coureurs, certains ne présentent aucun signe de la sorte à cet âge. Mais dans les deux cas, la maladie n'éclate qu'à la fin de l'adolescence, avec un décalage prolongé par rapport au risque subi que l'on s'explique mal. Rien n'exclurait, par exemple, que l'on ait affaire à une activation transcriptionnelle **d'éléments rétroviraux intégrés dans le génome de neurones sollicités par le développement final des structures cérébrales à l'adolescence**. Dans une telle hypothèse, la fréquence des séquences de nucléotides rétrovirales retrouvées dans le LCR des schizophrénies débutantes pourrait témoigner d'une activation des transcriptions virales, au début de la maladie ou lors de sa progression initiale. On trouverait là une explication à la détérioration du niveau de fonctionnement observée durant les 2-3 premières années, avant la stabilisation qui caractérise l'évolution ultérieure. Les auteurs avancent d'un pas en faveur de ces hypothèses, en montrant par un complément à leur travail, que le cortex frontal (aires 10 de Brodmann) des 5 sujets atteints de schizophrénie qu'ils ont pu étudier en *post-mortem* est le lieu d'une augmentation significative des transcrits du même rétrovirus HERV-W.

Des résultats dérangeants, qu'il devient urgent de vérifier. Leur reproduction apporterait un argument décisif en faveur d'une étiologie virale, à tout le moins pour un sous-groupe des schizophrénies. A quelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques inédites (anti-rétroviraux...?) n'ouvriraient-ils pas la voie ? Attendons leur confirmation par d'autres équipes avant de trop rêver sur la schizophrénie rétrovirale.

1. Karlsson H. et coll. PNAS 2001 ; 98 : 4634-4639.
2. Lewis DA. PNAS 2001 ; 98 : 4293-4294.

## Traiter les psychoses puerpérales avec des estrogènes ? (A. Bottéro)

Parmi les facteurs biologiques qui pourraient jouer un rôle étiologique dans les psychoses puerpérales, la chute brutale du taux d'estradiol circulant, qui survient au décours de l'accouchement, occupe une place de choix. En quelques jours celui-ci passe en effet de 100 000 pmole/l (le taux moyen en fin de grossesse) à un niveau cinq cents fois plus bas. La sécrétion d'estradiol, qui était assurée par le placenta pendant la grossesse, est alors relayée par l'ovaire, et l'une des hypothèses retenues pour expliquer le déclenchement d'une psychose puerpérale serait un redémarrage trop lent de la sécrétion ovarienne. Etant donnés les puissants effets stimulants exercés par

les hormones stéroïdes sur l'humeur, les estrogènes en particulier (les multipares savent par expérience combien une grossesse peut les mettre à l'abri des baisses dépressives), un tel effondrement sécrétoire, même s'il n'est que transitoire, pourrait suffire à déstabiliser les femmes prédisposées aux troubles thymiques.

Dès lors pourquoi ne pas proposer un traitement hormono-substitutif à l'estradiol dans les décompensations psychotiques du post-partum ? Une équipe finlandaise a tenté l'expérience. L'essai, qui était mené en ouvert, a consisté à prescrire un traitement purement oestrogénique à dix patientes atteintes de psychose puerpérale, sur une durée totale de six semaines. Le protocole suivi proposait 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol en sub-lingual, trois à six fois par jour, de façon à atteindre un taux sérique d'estradiol avoisinant les 400 pmole/l (soit le tiers du pic de concentration atteint durant le cycle menstruel normal).

La dose moyenne quotidienne d'estradiol finalement prescrite a été de 3.8 mg pendant la première semaine de l'essai, puis de 4.7 mg les semaines suivantes. Quatre patientes sur les dix enrôlées avaient bénéficié d'un début de traitement neuroleptique au démarrage de l'essai, qui a pu être progressivement interrompu, en moins de six jours au plus tard. Une semaine a suffi pour observer une atténuation sensible de la symptomatologie psychotique, et pour tous les cas traités le tableau est rentré dans l'ordre dès la fin de la seconde semaine. Point significatif, toutes les patientes présentaient des taux d'estradiol très abaissés avant la mise en place du traitement substitutif : de l'ordre de  $49.5 \pm 30.8$  pmole/l, pour une limite inférieure normalement située autour de 110 pmole/l. Leur remontée sous traitement hormonal s'est accomplie parallèlement à la réduction des symptômes psychotiques, avec une normalisation biologique et clinique atteinte en deux semaines. A noter que la seule patiente qui ait interrompu son 17 $\beta$ -estradiol (parce qu'elle se sentait mieux) a rechuté, dans la semaine qui a suivi. Si les limites méthodologiques d'un tel essai sautent aux yeux, ses résultats devraient néanmoins inciter à le reproduire.

Ahokas A. et coll. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 : 166-169.

### **Pharmacovigilance chez les femmes sous valproate (A. Bottéro)**

Depuis une première publication qui remonte à 1993, *Isojarvi* et collaborateurs attirent régulièrement l'attention des prescripteurs sur la survenue à une incidence anormalement élevée, chez des jeunes femmes épileptiques traitées par du valproate, d'une dysménorrhée associée à syndrome des ovaires polykystiques, avec hyperandrogénie. Selon ces auteurs, une telle association pathologique pourrait être liée à la

prise de poids induite par le valproate, par un mécanisme d'hyperinsulinisme secondaire. D'autant plus fréquente que le valproate a été démarré tôt (avant 20 ans), elle serait réversible à son arrêt (avec substitution d'un autre anti-comitial) (1).

Interrogé par nos soins sur cette question qui d'évidence concerne les psychiatres utilisant le valproate dans la prévention des rechutes thymiques, le laboratoire qui le commercialise en France (de même que son bio-équivalent le valpromide) fait valoir que l'équipe d'*Isojarvi* reste la seule à signaler une telle association, et que la publication récente, par une équipe indépendante, du suivi de 93 femmes épileptiques sous valproate au long cours ne l'a nullement confirmée (2).

Alors, fausse alerte ? C'est ce que pense le laboratoire, et on l'espère avec lui. Mais vu l'accroissement des indications psychiatriques du valproate, il n'est peut-être pas inutile de tenir les prescripteurs informés de la controverse, afin de les encourager à surveiller leurs patientes. Avant d'en savoir plus, la règle élémentaire devrait être de noter le poids et la qualité du cycle menstruel, avant tout début de traitement par du valproate chez une femme jeune. En cas de prise de poids, de l'apparition et de la persistance, plusieurs cycles durant, d'une dysménorrhée inhabituelle, un avis gynécologique (échographie des ovaires) pourra se discuter. En sachant qu'une telle surveillance risque d'être complexe à interpréter : les troubles du cycle menstruel, comme l'obésité, sont des symptômes particulièrement courants en psychiatrie.

Le même numéro du *Journal of Clinical Psychiatry* dont l'éditorial donne l'alerte, publie une étude réalisée chez 12 femmes jeunes, traitées au long cours par du valproate pour un trouble bipolaire (3). L'échantillon apparaît trop restreint pour conclure en toute sécurité, mais aucun syndrome d'ovaires polykystiques n'a été retrouvé. Encore une ou deux publications négatives sur un échantillon plus consistant et l'on sera définitivement rassuré.

1. Piontek C.M., Wisner K.L. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 : 161-163.
2. Bauer J. et coll. Epilepsy Res 2000 ; 41 : 163-167.
3. Rasgon N.L. et coll. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 : 173-178.

### **Tous les antidépresseurs sont-ils d'une efficacité comparable ? (A. Bottéro)**

C'est la question que tout prescripteur se pose, devant l'abondance des produits mis aujourd'hui à sa disposition, et les laboratoires qui les commercialisent ont beau lui affirmer, chacun pour son propre compte, que c'est bien