

### Neuropathologie de l'autisme infantile (A. Bottéro)

Six observations soigneusement contrôlées d'autisme infantile s'accompagnant d'un retard mental ont été rassemblées aux fins d'une étude neuropathologique. Une mégalencéphalie a été observée dans quatre cas. Une dysgénésie corticale localisée (selon les cas au cortex frontal, au cortex cingulaire ou à la circonvolution temporale supérieure) était présente également dans quatre cas. Des anomalies de la substance blanche (ectopie de la substance blanche et/ou augmentation de la substance neuronale), évocatrices d'un trouble précoce de la migration neuronale au cours du développement cérébral, étaient présentes dans cinq cas. Enfin dans tous les cas il existait des anomalies cérébelleuses : réduction du nombre de cellules de Purkinje (cinq cas) le plus souvent associée à une gliose (quatre cas), ou inclusions cytoplasmiques dans les cellules de Purkinje (un cas). A noter qu'à la différence de plusieurs publications récentes il n'a été observé aucune anomalie des structures hippocampiques dans cette série.

Au total des résultats qui plaident contre l'hypothèse d'une neuropathologie univoque (en particulier au niveau de la formation hippocampique) à l'origine de la symptomatologie autistique et du handicap mental qui lui est associé, et qui sont plus en faveur d'associations variables de différentes anomalies du développement cérébral.

Bailey A. et coll. Brain 1998 ; 121 : 889-905.

### Psychopharmacologues, restez modestes (A. Bottéro)

C'est la conclusion qui s'impose, à l'issue d'une vaste méta-analyse citée fort à propos par *Leon Eisenberg* (1) dans son excellent éditorial du *British Journal of Psychiatry*, dans lequel il se livre à l'exercice d'un bilan de la psychiatrie en cette fin de deuxième millénaire. On dispose certes d'une quantité impressionnante d'antidépresseurs, assurément efficaces, mais au terme de cette revue sévère, il faut se rendre à l'évidence : leur taux global de réponse peine à dépasser les 50 %, tandis que le placebo continue de se défendre avec pas moins de 32 % de réponses dans les dépressions (2). La marge est faible... *Eisenberg* nous rappelle au passage que quelques progrès restent aussi à accomplir dans la pratique des essais randomisés contrôlés. Un exemple : une revue pour l'exigente *Cochrane Library* de tous les essais contrôlés de neuroleptiques publiés depuis leur introduction dans la pharmacopée psychiatrique – pas moins de 2000 essais en près de 50 ans ! – conclut que l'écrasante majorité d'entre eux ne répond pas aux critères de qualité scientifique qu'on est en droit d'attendre : échantillons de patients trop restreints, durées insuffisantes, conditions incertaines de double-aveugle, méthodes d'évaluation inconséquentes, publications incorrectes, etc. Seuls 20 essais, soit 1 pour cent,

répondaient aux critères d'une étude irréprochable à tous points de vue (3).

1. Eisenberg L. Br J Psychiatry 2000 ; 176 : 1-5.
2. Agency for Health Care Policy Research. Publ. N° 99-E013. Washington, DC : AHCPR.
3. Thornley B., Adams C. BMJ 1998, 317 : 1181-1184.

### Une nouvelle classe de neuroleptiques : les atypiques-typiques (A. Bottéro)

Les premiers essais publiés sur l'utilisation de la rispéridone chez des patients atteints de schizophrénie laissent fortement penser que ce "nouveau neuroleptique" présentait un profil d'effets extra-pyramidaux bien plus favorable que celui des neuroleptiques classiques (on signalait même, dans certains essais, une absence de différence par rapport au placebo sur ce plan), lui permettant de prétendre à la qualification très convoitée de "neuroleptique atypique". Dans une revue parfaitement documentée, *Patricia Rosebush et Michael Mazurek* montrent, sans appel, que cet espoir n'a pas été confirmé, bien au contraire.

La rispéridone produit en effet non seulement tout le registre des symptômes extra-pyramidaux caractéristiques des neuroleptiques classiques – dystonies aiguës, akathisie, parkinsonisme –, mais à des incidences cliniques qui, dans la pratique, ne diffèrent pas de celles des neuroleptiques classiques, type halopéridol. En fait si l'on compare la rispéridone à petites doses (3,2 g/j en moyenne) à l'halopéridol, lui aussi employé à doses minimales efficaces (3,7 mg/j en moyenne), ce qu'ont fait ces deux auteurs sur une série consécutive de 246 patients hospitalisés dans leur service pour un premier épisode psychotique aigu, patients qui n'avaient jusqu'alors reçu aucun neuroleptique, on constate que l'incidence du parkinsonisme est rigoureusement superposable pour ces deux neuroleptiques : elle est respectivement de 59 % sous rispéridone et de 53 % sous halopéridol. Le même essai enregistrait 50 % d'akathisie sous rispéridone et 39 % sous halopéridol, et pour les dystonies aiguës, 26 % sous rispéridone et 34 % sous halopéridol : dans les deux cas les différences ne sont pas significatives.

Mais ce n'est pas tout. Le syndrome malin des neuroleptiques représente une complication rare, particulièrement sévère, des neuroleptiques quels qu'ils soient (clozapine incluse), et les patients sous rispéridone n'en sont pas à l'abri. De 1994 à 1997, la littérature a fait état de quinze cas au moins de syndrome malin (dont un fatal) survenu entre les douze premières heures et le troisième mois d'un traitement par rispéridone. Dans plusieurs cas le diagnostic fut malencontreusement retardé parce que les prescripteurs pensaient, à tort, qu'on observait pas de symptômes neurologiques indésirables sous rispéridone...