

Certes, mais... les patients inclus, étaient âgés de 16 à 64 ans et relevaient de divers diagnostics : schizophrénie mais aussi trouble schizophréniforme, trouble schizoaffectif, trouble délirant et psychose sans autre spécification (critères DSM-IV) et il n'y a pas eu d'analyse spécifique en fonction du diagnostic d'entrée. Par ailleurs, on n'a pas pris en compte les troubles anxieux éventuels des patients les plus âgés. Bref, le lecteur peut avoir le sentiment d'une "pseudo-science" qui dans l'immédiat n'apporte rien au débat thérapeutique et qui dans l'avenir viendra "diluer" les résultats d'études plus pertinentes.

Drake R.J. Br J Psychiatry 2000 ; 177 : 511-515.

Allo, maman, bobo (H. Ollat)

On sait bien que la négligence et/ou la maltraitance parentales sont causes de troubles du développement cognitif chez l'animal comme chez l'homme. Mais il reste une question : ceci implique-t-il que les soins parentaux "normaux" influencent le développement cognitif des enfants. Une étude menée chez le rat apporte une réponse positive à cette question.

Les auteurs ont observé le comportement des "jeunes mères" dans les dix jours suivants l'accouchement et ils ont pu ainsi isoler deux groupes de mères : celles passant le plus et celles passant le moins de temps à s'occuper de leurs nourrissons (toilette et allaitement).

Une fois à l'âge adulte la progéniture des mères les plus actives (attentives ?) pendant l'élevage s'est distinguée par une expression plus importante des marqueurs de la fonction neuronale dans la formation hippocampique (protéines synaptiques, taux d'acétyl-choline, ou encore facteurs de croissance). De plus – et surtout – dans une perspective fonctionnelle les enfants des mères les plus "dévouées" avaient de meilleures performances à un test de mémoire spatiale.

Liu D. et coll. Nature Neurosci 2000 ; 3 : 799-804.

La stimulation du nerf vague : un nouveau traitement des dépressions résistantes ? (S. Pirot)

En dépit des progrès considérables réalisés dans le traitement de la dépression (par l'utilisation séquentielle ou combinée de chimiothérapie, sismothérapie ou psychothérapie), un des problèmes majeurs qui persiste est **la fréquence des récurrences des épisodes dépressifs**, et ce, aussi bien dans les troubles dépressifs majeurs que dans les troubles bipolaires de l'humeur. On estime en effet à 10 à 20 % la proportion de patients déprimés ne répondant pas (ou plus) à un traitement, cette résistance

augmentant avec la survenue d'épisodes de plus en plus fréquents ou de durée de plus en plus longue.

C'est pourquoi la découverte par *Rush et coll.* (1) et *George et coll.* (2) d'un nouveau traitement des dépressions résistantes pourrait être d'un intérêt capital. Ce traitement, qui consiste en **la stimulation du nerf vague (SNV) gauche** (pour minimiser l'impact sur les fonctions cardiaques) par un générateur implanté à demeure dans la cage thoracique, a fait ses preuves chez les patients épileptiques souffrant de crises convulsives réfractaires à toute médication (2). L'idée que la SNV puisse être efficace dans la dépression repose sur deux observations cliniques bien établies :

- i) les patients épileptiques traités par SNV voient leur humeur améliorée et leurs capacités cognitives et mnésiques accrues (même ceux qui n'ont pas ou peu d'amélioration de leurs convulsions) (3,4),
- ii) certains anticonvulsivants (carbamazépine, gabapentine, valproate...) sont aussi des stabilisateurs de l'humeur.

Rush et coll. (1) ont analysé, dans une étude ouverte non-randomisée, les effets de la SNV chez 30 patients ambulatoires présentant soit un trouble dépressif majeur (unipolaire) (n = 21), soit un trouble bipolaire de type I (n = 4) ou II (n = 5) ayant préalablement résisté à au moins 2 traitements, quels qu'ils soient – différentes classes d'antidépresseurs, lithium, anticonvulsivants, électrochocs – et n'ayant préalablement présenté aucune amélioration avec la psychothérapie (pendant au moins 6 semaines). Ces patients étaient par ailleurs autorisés, sans que cela soit systématique, à prendre un (des) antidépresseur(s) ou des stabilisateurs de l'humeur ainsi que des anxiolytiques et des hypnotiques tout au long de l'étude, dans la mesure où cette prise était stable (même médicaments aux mêmes doses) durant la période de récupération post-implantatoire (2 semaines) et durant toute la période de stimulation proprement dite (10 semaines au total).

Parmi les patients répondeurs (n = 12), **un taux de réponse de 40 %** (HDRS₂₈ et CGI) et de 50 % (MADRS) ainsi qu'une **rémission complète dans cinq cas** (HDRS₂₈ ≤ 10 à la fin du test) sont observés. De plus, le suivi au long cours de la plupart de ces patients montre que **ces réponses persistent plusieurs mois après l'étude**, 7 patients sur les 10 suivis ayant alors atteint (ou restant en) une rémission totale. Aucune corrélation entre la réponse à la SNV et le profil des patients n'est mise en évidence, mais l'échantillon est probablement trop faible pour avoir une valeur prédictive. Enfin, les effets secondaires de la SNV, identiques à ceux observés chez les patients épileptiques – enrouement dans la plupart des cas, mais aussi douleurs de la gorge, céphalées et respiration courte – ne sont pas suffisants pour que les patients stoppent l'étude. Les structures impliquées dans l'effet de la SNV sont vraisemblablement le noyau du

tractus solitaire (sur lequel se projettent les fibres afférentes sensorielles contenues dans le nerf vague), et le locus coeruleus, noradrénergique, ainsi que l'ensemble des régions limbiques qu'ils innervent (1,2).

Bien sûr, la faiblesse de l'échantillon et l'absence de double-aveugle font douter de la validité de ces résultats, qui demandent à être confirmés par une étude contrôlée, multicentrique et randomisée (en cours). On peut cependant rester optimiste, parce qu'en raison de la nature sévère, chronique et profondément réfractaire des épisodes dépressifs traités, on aurait pu s'attendre à ce que l'amélioration ne touche pas plus de 10 % des patients. En outre, l'absence de réponse dans les 2 semaines de récupération post-implantatoire et la persistance de l'amélioration (et l'absence de rechute) longtemps après la fin de l'étude proprement dite vont à l'encontre d'un effet placebo.

Une technique prometteuse, donc, dont l'utilisation dans d'autres pathologies (psychiatriques, troubles du sommeil) n'est pas exclue (voir 2,5). Affaire à suivre de très près...

1. Rush A.J. et coll. Biol Psychiatry 2000 ; 47 : 276-286.
2. George M.S. et coll. Biol Psychiatry 2000 ; 47 : 287-295.
3. Handforth A. et coll. Neurology 1998 ; 51 : 48-55.
4. Clark K.B. et coll.. Nat Neurosci 1999 ; 2 : 94-98.
5. Vaughn B.V., D'Cruz O.F. Epilepsia 1999 ; 40 : 137-216.

Stimulation Magnétique Transcrânienne : effets opposés selon la fréquence de stimulation (S. Pirot)

De nombreuses études ont démontré l'intérêt thérapeutique de la stimulation magnétique transcrânienne (SMTC) dans divers troubles psychiatriques, en particulier dans les états dépressifs majeurs (1) (voir *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats n° 1 et 5*). La SMTC répétée du cortex préfrontal (dorsolatéral gauche) – grâce à des oscillations rapides du champ magnétique induites par des électroaimants placés sous le scalp – est en effet relativement efficace chez des déprimés majeurs résistants aux traitements pharmacologiques. En accord avec ces résultats, les études chez l'animal ont montré que des SMTC répétées ont des effets comparables à ceux de l'électrochoc sur les "modèles" de dépression, ainsi que sur la neurotransmission centrale.

L'efficacité de la SMTC dépend toutefois des paramètres (intensité, durée et fréquence de stimulation) utilisés ainsi que de la localisation et de la latéralité des électroaimants, une augmentation ou une diminution de l'activité cérébrale (évaluée par le flux sanguin ou le métabolisme du glucose) ayant été, selon les études, mise en évidence (2,3,4,5). A cet égard, l'étude récente de *Speer et coll.* (6) est particulièrement intéressante car elle

démontre que **la SMTC a, sur le flux sanguin cérébral régional de patients déprimés (non médiqués), des effets opposés selon la fréquence de stimulation utilisée :**

- i) la stimulation à haute fréquence (20 Hz pendant 10 jours) du cortex préfrontal gauche augmente le flux sanguin cérébral régional dans l'ensemble du cortex préfrontal (gauche > droit), dans l'ensemble du gyrus cingulaire (gauche >> droit) ainsi que dans de nombreuses autres régions limbiques et paralimbiques distales (amygdale, insula, uncus, hippocampe et parahippocampe, ganglions de la base, thalamus, cervelet)
- ii) la stimulation à faible fréquence (1 Hz pendant 10 jours) réduit au contraire le flux sanguin régional dans des régions circonscrites du cortex préfrontal (droit), du cortex temporal médian (gauche), de l'amygdale (gauche) et des ganglions de la base (gauche).

De façon intéressante, les modifications d'humeur induites par la SMTC aux deux fréquences sont inversement corrélées, de sorte que les patients dont l'humeur s'améliore avec une fréquence voient leur état s'aggraver avec l'autre fréquence, et vice-versa (3,6). Les variations opposées affectant le flux sanguin cérébral ne sont toutefois pas directement corrélées à une amélioration de l'humeur.

Ces résultats soulignent à nouveau, s'il en est besoin, **l'importance des paramètres de stimulation dans l'utilisation de la SMTC** : son efficacité tant dans les états dépressifs majeurs que dans d'autres pathologies (troubles anxieux, TOC) en dépend probablement en partie.

1. George M.S. et coll. Arch Gen Psychiatry 1999 ; 56 : 300-311.
2. Bohning D.E. et coll. Biol Psychiatry 1999 ; 45 : 385-394.
3. Kimbrell T.A. et coll. Biol Psychiatry 1999 ; 46 : 1603-1613.
4. Klein E. et coll. Arch Gen Psychiatry 1999 ; 56 : 315-320.
5. Paus T. et coll. J Neurophysiol 1998 ; 79 : 1102-1107.
6. Speer A.M. et coll. Biol Psychiatry 2000 ; 48 : 1133-1141.

Dépression et axe thyroïdien : les données ne sont pas claires ! (S. Pirot)

De nombreux travaux réalisés chez l'animal et de multiples observations cliniques suggèrent un **rôle de l'axe thyroïdien dans la pathologie dépressive** (voir *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats n° 6*). Une symptomatologie dépressive est ainsi fréquemment associée à une hypothyroïdie primaire. En outre, la présence d'une hypothyroïdie subclinique, où les taux de l'hormone active, la T3, sont normaux, constitue un facteur de vulnérabilité pour l'apparition d'états dépressifs et favorise la résistance aux traitements antidépresseurs. Plusieurs études suggèrent également qu'un dysfonctionnement de l'axe thyroïdien intervient au cours