

	Inclusion (1)	6 mois		18 mois		Référence
		M	P	M	P	
Sommeil	33.4	8.7	8.0	9.5	11.9	27.9
Etat émotionnel	55.2	14.4	17.9	21.4	24.1	22.3
Autonomie domestique	42.2	8.4	10.0	14.0	16.0	30.3
Mobilité	25.4	7.1	7.6	7.3	11.2	29.8
Relations sociales	62.1	17.4	21.9	21.6	26.2	19.2
Vigilance	67.4	25.3	28.0	28.6	34.1	29.5
Communication	30.0	9.3	9.3	9.3	14.2	15.7
Loisirs	78.1	29.0	32.8	32.2	34.6	30.4

1) Les scores à l'inclusion sont ceux des seuls patients ayant participé à la troisième phase de l'étude.

**Tableau.** Evolution des scores DIP. Comparaison à une population de référence.

Par ailleurs au cours de cette phase, les scores DIP se sont pratiquement tous détériorés ; mais dans le groupe minalcipran trois scores sont restés stables (sommeil, mobilité et communication), et deux autres se sont moins détériorés que dans le groupe placebo (vigilance et relations sociales) avec des valeurs de p à la limite de la significativité statistique (*tableau*).

1. Rouillon F. et coll. J Affect Disord 2000 ; 58 : 171-180.
2. Baudoin C. et coll. Osteoporosis Int 1996 ; 3 (suppl 3) : S1-S10.
3. Baudoin C. et coll. Bone 1996 ; 18 (suppl 3) : 149S-157S.

### Troubles bipolaires (H. Ollat)

Parmi 210 patients bipolaires admis consécutivement Schürhoff et coll. (1) ont isolé et comparé deux sous-groupes dont les troubles avaient débuté pour l'un avant 18 ans (groupe précoce ; n = 58) et pour l'autre après 40 ans (groupe tardif ; n = 39) (*tableau*).

Cliniquement, ces deux groupes étaient comparables pour le sex ratio, la proportion de troubles bipolaires de type I, le type du premier épisode, le nombre d'épisodes affectifs (maniaques ou dépressifs) par an, et le nombre de tentatives de suicide. En revanche le groupe précoce se singularisait par une plus grande fréquence de signes

psychotiques, d'épisodes mixtes, et d'inefficacité prophylactique du lithium.

Quant à la comorbidité, les conduites d'alcoolisation avec ou sans dépendance étaient de même fréquence dans les deux groupes, mais les troubles paniques étaient beaucoup plus fréquents dans le groupe précoce.

Enfin les parents au premier degré des patients du groupe précoce avaient un risque plus élevé de troubles affectifs, et essentiellement de troubles bipolaires.

Au total les troubles bipolaires de début précoce et ceux de début tardif semblent deux formes de la maladie différentes quant à sa sévérité et l'importance des facteurs génétiques. L'âge de début de ces troubles pourrait donc permettre de constituer des groupes phénotypiques plus homogènes, préalable indispensable aux enquêtes génétiques.

A l'appui de cette conclusion, les auteurs citent deux de leurs précédents résultats, obtenus chez les mêmes patients : une association entre un marqueur de gène codant pour la tyrosine hydroxylase et les troubles bipolaires tardifs (2) et une association entre le gène codant pour l'apolipoprotéine E (allèle  $\Sigma_4$ ) et un sous groupe de troubles bipolaires précoces (3).

1. Schürhoff F. et coll. J Affect Disord 2000 ; 58 : 215-221.
2. Bellivier F. et coll. World Congress on Psychiatric Genetics, 1997.
3. Bellivier F. et coll. Neurosci Lett 1997 ; 233 : 45-48.

	Groupe précoce (n = 58)	Groupe tardif (n = 39)
<b>Clinique</b>		
Hommes	38 %	49 %
Troubles BP de type I	71 %	56 %
Premier épisode à type d'EDM	79 %	69 %
Episodes maniaques par an (1)	0.25 %	0.23 %
Episodes dépressifs par an (1)	0.33 %	0.45 %
Episodes mixtes	30 %	6 % (p < 0.05)
Symptômes psychotiques	47 %	26 % (p < 0.05)
Efficacité du lithium	43 %	64 % (p < 0.05)
Tentatives de suicides	41 %	29 %

1) Nombre d'épisodes par année de maladie

**Tableau.**

	Groupe précoce (n = 58)	Groupe tardif (n = 39)
<b>Comorbidité</b>		
Trouble panique	21 %	3 % (p < 0.05)
Agoraphobie	7 %	0 %
Phobie sociale	11 %	13 %
Trouble obsessionnel compulsif	11 %	8 %
Conduite d'alcoolisation	21 %	21 %
<b>Troubles affectifs familiaux (2)</b>		
EDM	10 %	6 %
UP	4 %	2 %
BP de type I	9 %	4 %
BP de type II	1 %	0 %

- 2) la morbidité psychiatrique des parents au premier degré a été évaluée pour 32 patients du groupe précoce et 20 patients du groupe tardif, avec un total de 254 parents (102 ascendants ; 109 frères ou sœurs ; 43 enfants).

Tableau (suite).

### Antidépresseurs et double aveugle (H. Ollat)

On connaît bien le paradoxe : il faut mener des essais en double aveugle et contre placebo pour affirmer et caractériser l'efficacité d'un psychotrope... tandis que le double aveugle est souvent illusoire, essentiellement en raison des effets indésirables du *verum* mais aussi du fait de l'expérience du patient et/ou de l'investigateur capable(s) de reconnaître un état sous traitement actif.

La levée implicite du double aveugle est lourde de conséquences puisqu'elle peut influencer aussi bien le jugement du patient que celui de l'investigateur sur l'évolution des symptômes.

Ces réflexions de bon sens ont conduit certains à l'hypothèse provocante selon laquelle l'efficacité ainsi "démontrée" des antidépresseurs n'est que la simple conséquence des biais d'évaluation (par exemple 1). Le même bon sens pousse néanmoins à suggérer que les effets indésirables et/ou la sensation d'une imprégnation médicamenteuse sont peut-être indissociables des effets thérapeutiques...

Au-delà de cette discussion, actuellement sans issue possible, *Even et coll.* (2) font œuvre très utile en proposant une série de mesures visant à limiter la "levée" du double aveugle au cours des études antidépresseurs versus placebo :

1. recueillir régulièrement l'opinion de l'investigateur et du patient quant à la nature du traitement reçu et mener une analyse spécifique chez les patients dont le double aveugle a été levé (par eux-mêmes et/ou par l'investigateur) avant que ne se manifestent les effets thérapeutiques
2. évaluation des effets du traitement par un cotateur non impliqué dans la prise en charge du patient
3. évaluation des effets thérapeutiques et des effets indésirables par deux cotateurs différents

4. mener des études à trois bras (placebo, *verum* et un antidépresseur de référence), ce qui permet en outre de contrôler la validité de l'étude

5. réanalyser les résultats en fonction des opinions du patient et du cotateur quant au traitement reçu

6. utiliser un placebo non inerte, ayant des effets comparables aux effets indésirables du ou des antidépresseur(s) utilisé(s)

7. mener l'essai en triple aveugle, c'est-à-dire que le cotateur ne connaît pas la nature des traitements prescrits et qu'il peut même ignorer que ces traitements font l'objet d'une étude

8. sélectionner des patients sans facteurs faisant craindre une réponse au placebo importante, c'est-à-dire des patients avec de nombreux antécédents de dépressions et de traitements antidépresseurs (mais n'est-ce pas là un autre biais méthodologique...).

1. Greenberg R.P. et coll. J Consult Clin Psychol 1992 ; 60 : 664-669.
2. Even C. et coll. Br J Psychiatry 2000 ; 177 : 47-51.

### Le(s) mécanisme(s) d'action de la venlafaxine (H. Ollat)

Jusqu'ici seuls des arguments indirects, tels que l'aspect de la courbe dose-réponse ou le type des effets indésirables, permettaient de penser qu'à faibles doses la venlafaxine se comporte en inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (5HT) et qu'à fortes doses elle inhibe de plus la recapture de noradrénaline (NA). Une équipe américaine vient d'apporter des arguments plus solides à cette hypothèse.

L'étude a été menée chez de jeunes volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 18 à 45 ans qui ont reçu pendant 15 jours un des quatre traitements suivants : venlafaxine à