



PSYCHIATRICA BELGICA

HIGHLIGHTS IN PSYCHIATRY 2008

LA SCHIZOPHRÉNIE

LES TROUBLES ANXIEUX

LE BRUYANT
IRVING KIRSCH
ET LE SILENCIEUX
HANS MELANDER:
— À PROPOS DE
L'EFFICACITÉ
DISCUTABLE DES
ANTIDÉPRESSEURS —

LE TROUBLE
BIPOLAIRE :
TEMPS FORTS 2008

L'AUTISME

LES TROUBLES DE LA
PERSONNALITÉ

CHRONOBIOLOGIE,
INSOMNIE ET DÉPRESSION

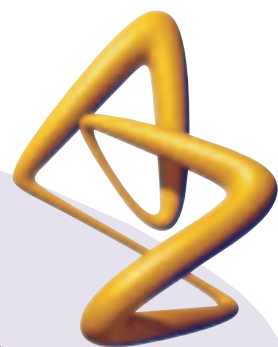
CORRÉLATIONS NERVEUSES DE
LA DISTENSION GASTRIQUE DANS
LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE :
LE RÔLE D'UN ANTÉCÉDENT
D'ABUS

CONFIRMATION OF GxE
INTERACTION BETWEEN
POLYMORPHISMS IN THE COMT
GENE AND ADOLESCENT-ONSET
CANNABIS USE IN A LARGE
SAMPLE OF PATIENTS WITH
SCHIZOPHRENIA

TRIMESTRIEL - N° 109 - 2009
ACTA PSYCHIATRICA BELGICA
ISSN: 0300-8967

1

AstraZeneca



Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
Arlette SEGHERS
Marc ANSSEAU
Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

Daniel SOUERY, rédacteur en chef
William PITCHOT, rédacteur en chef adjoint
Vincent DUBOIS
Michel FLORIS
Luc STANER
Nicolas ZDANOWICZ

Comité Scientifique :

Per BECH (Hillrod)
Jean BERTRAND (Liège)
Pierre BLIER (Gainesville)
Louis BOTTE (Manage)
Léon CASSIERS (Bruxelles)
Eric CONSTANT (Bruxelles)
Paul COSYNS (Antwerp)
Francis CROUFER (Liège)
Hugo D'HAENEN (Brussel)
Jean-Luc EVRARD (Charleroi)
Benjamin FISCHLER (Leuven)
Jan GODDERIS (Leuven)
Michel HANSENNE (Liège)
Jean-Yves HAYEZ (Bruxelles)
Pascal JANNE (Mt Godinne)
Paul JONCKHEERE (Bruxelles)
Lewis JUDD (San Diego)
Siegfried KASPER (Wien)
Rachel KLEIN (New York)
Olivier LE BON (Bruxelles)
Yves LECRUBIER (Paris)
Paul LIEVENS (Bruxelles)
Paul LINKOWSKI (Bruxelles)
Juan LOPEZ-IBOR (Madrid)
Isabelle MASSAT (Bruxelles)
Jean-Paul MATOT (Bruxelles)
Christian MORMONT (Liège)
Patrick PAPART (Liège)
Eugene PAYKEL (Cambridge)
Isy PELC (Bruxelles)
Pierre PHILIPPOT (Louvain la Neuve)
Charles PULL (Luxembourg)
Giorgio RACAGNI (Milano)
Philippe ROBERT (Nice)
Jean Paul ROUSSAUX (Bruxelles)
Michel SCHITTECATTE (Charleroi)
Willy SZAFRAN (Brussel)
Herman VAN PRAAG (Maastricht)
Myriam VAN MOFFAERT (Ghent)
Guy VAN RENYNGHE DE VOXVRIE (Brugge)
Paul VERBANCK (Bruxelles)
Nadine VERMEYLEN (Bruxelles)
Jean WILMOTTE (Charleroi)

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA
paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2009 :
Belgique : 90 € - Étranger : 90 €

Abonnement : A.M. Allard
am.allard@beauvallon.be
Tél. : 081 30 05 02
Fax : 081 31 23 38

Régie Publicitaire : J.P. Felix
jean.pierre.felix@skynet.be
GSM : 0475 28 39 63

Edit. resp. : Pr P. VERBANCK, Prés. SRMMB
Siège social SRMMB : 205, rue de Bricgnot,
B-5002 Saint-Servais/Namur
ISSN : 0300-8967, dépôt légal dès parution



PSYCHIATRICA BELGICA

Organe officiel de la Société Royale de Médecine Mentale
de Belgique (SRMMB)

Highlights in Psychiatry 2008

Saturday November 22 (from 9 to 13 hours)

At the Dolce International Hotel in La Hulpe Brussels.

Welcome by chairmen Prof Dr J. Mendlewicz and Prof Dr J. Peuskens

Schizophrenia Dr A. De Nayer (Grand Hôpital de Charleroi)
Anxiety Disorder Prof W. Pitchot (ULG)
Unipolar Depression Prof K. Demyttenaere (UPC KULeuven)
Bipolar Disorder Dr S. Wyckaert (UPC KULeuven)

BREAK + POSTER exhibition

Autism Spectrum Prof J. Steyaert (UPC KULeuven)
Personality Disorders Prof K. Audenaert (U Gent)
State-of-the-art lecture :
"Chronobiology, insomnia and depression" Prof O. Van Reeth (ULB)

Conclusions and closing remarks by the chairmen

Poster Award and presentation of the two winning posters

Le droit de copie de tous nos articles
originaux est *strictement* réservé.
Les articles n'engagent que la responsabilité
de leurs auteurs.

Illustration de couverture :
Andy Vanderstukken
(Centre « Arto », Tirlemont)



Editorial

La quatrième édition des « Highlights in Psychiatry » a eu lieu le 22 novembre 2008 au Dolce à la Hulpe. Cet événement annuel, devenu une véritable tradition, vise une synthèse des nouveautés présentées lors des principaux congrès ou publiées dans la littérature internationale au cours de l'année 2008.

L'édition 2008 s'est révélée d'une qualité scientifique exceptionnelle. Au cours de la matinée, 7 orateurs particulièrement brillants se sont succédés pour présenter l'essentiel des nouveautés dans le domaine de la psychiatrie. Le symposium s'est achevé avec un « state of the art » présenté par le Prof Van Reeth sur « Chronobiologie, Insomnie et Dépression ».

Cent septante psychiatres belges ainsi que 33 psychiatres des pays de l'Est de passage en Belgique pour une formation ont répondu présents. Les participants ont jugé les présentations d'un niveau de qualité très élevé comme en témoigne l'analyse des documents d'évaluations remis à la fin du symposium.

La réunion des « Highlights in Psychiatry » a également été l'occasion de mettre en avant la recherche belgo-luxembourgeoise en 2008. Au cours d'une session réservée aux posters, 37 travaux ont été présentés. Un concours destiné aux chercheurs de moins de 40 ans a été organisé. Vingt-quatre posters présentés par 15 psychiatres ont ainsi été évalués par un jury indépendant. Le prix « Astrazeneca Poster Award » a été décerné au Dr R. Van Winckel (UPC KULeuven, campus Kortenberg) pour un travail intitulé « Confirmation of GxE interaction between polymorphisms in the COMT gene and adolescent-onset cannabis use in a large sample of patients with schizophrenia », ainsi qu'au Dr. L. Van Oudenhove (UPC KULeuven, campus Gasthuisberg) avec un travail intitulé « Neural correlates of gastric distension in functional dyspepsia: role of abuse history ».

Dans cette édition spéciale, les Acta Psychiatrica Belgica publient en français et en néerlandais les synthèses écrites fournies par les orateurs.

La prochaine réunion des « Highlights in Psychiatry » prévue le samedi 21 novembre 2009 s'articulera autour des thèmes suggérés par les participants de l'édition 2008 et traités par les meilleurs experts belges.

Welcome

Dear Colleagues,

We are happy to welcome you to this year's Highlights in Psychiatry. This annual event is the fourth meeting in a tradition and will cover the highlights of the year 2008 in psychiatry, as presented at the main congresses in psychiatry or published in the international literature this year. As we promised, it is the intention to maintain and support this yearly tradition in Belgium in order to give an overview of the novelties of the past year in the different domains of psychiatry. This meeting offers a unique opportunity to become familiar with the latest developments in psychiatry and to inform you on the first results of the ongoing research in psychiatry in Belgium. The large attendance last year and the many requests to obtain a printed report of the meeting afterwards show the interest of our colleagues to be updated on the evolutions of clinical approach and on recent findings in psychiatry and underscore the importance of the initiative.

Representatives of six Belgian universities will bring forward key highlights of the congresses and publications in their area of expertise. This year, we welcome Dr De Nayer, Prof. Pitchot, Prof. Demyttenaere, Dr Wyckaert, Prof. Steyaert, Prof. Audenaert. Every speaker will discuss during 15 minutes the highlights in his domain, and has also written an abstract with the key messages of his topic, which can be found further in this abstract book.

We would like to thank all of them for the opportunity to share their opinion with us, and for all the hard work and effort in preparing today's meeting.

As during last year's edition will be a state-of-the art lecture in neuroscience. We welcome Prof. Van Reeth and thank him for his lecture on "Chronobiology, insomnia and depression".

Also during this symposium, a poster area will present “Belgian” posters in psychiatry in 2008, or posters already accepted at a congress in 2008. This poster session will provide us with a glimpse of the research currently performed at Belgian universities and research centres.

An AstraZeneca Poster Award, supporting research by young psychiatrists, will be awarded at the end of the meeting.

We would also like to thank Astra Zeneca for the unrestricted support to this meeting.

We are looking forward to a very exciting scientific meeting,



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J. Mendlewicz'.

Prof. J. Mendlewicz

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J. Peuskens'.

Prof. J. Peuskens



SCHIZOPHRÉNIE

André De Nayer (Grand Hôpital de Charleroi)

S'il est ardu de sélectionner les données phares d'une année, nous avons néanmoins procédé à une sélection de 11 articles ou présentations en fonction de leurs intérêts cliniques.

1) Le pourcentage de schizophrénie de la population générale s'élève à 1.1 %, tandis que pour les jeunes et les adolescents, en-dessous de l'âge de 13 ans, le taux s'élève à 1/40.000. (0.0025 %).

Quoique beaucoup moins fréquentes, ces formes de schizophrénie sont associées à des pronostics beaucoup plus sombres.

Fait nouveau, les atypiques ont été utilisés avec une fréquence croissante dans cette sous-population particulière. Il a été démontré que Clozapine, Olanzapine, Risperdal et Quetiapine ainsi que l'Aripiprazole peuvent s'avérer prometteuses et réduire les symptômes psychotiques dans ce type d'indication.

2) L'occupation des récepteurs D2 post-synaptiques mesurait leur capacité antipsychotique. Cette étude PET prouve que l'occupation de plus de 60 % jusqu'ici crue indispensable pour exercer une activité thérapeutique suffisante, ne constitue plus un seuil nécessaire, du moins lorsque le stade de la maintenance est atteint.

3) L'apport d'oestrogènes peut être un ajout utile aux neuroleptiques atypiques pour les femmes atteintes de schizophrénie, y compris les plus sévères. Dans une étude en double aveugle, 102 femmes en âge de procréer, atteintes de schizophrénie, en phase aiguë ou chronique de leur pathologie ont été randomisées, afin de recevoir 100 mg d'Oestradiol ou un placebo, tous deux sous forme transdermique, durant 28 jours.

Il en résulte que tant les symptômes positifs que les symptômes psychologiques généraux se sont atténués de façon significative.

4) Le cannabis est une réalité de plus en plus présente dans notre pratique quotidienne, un nombre croissant d'études y sont consacrées. Son impact sur l'âge d'apparition de la schizophrénie est majeure : une corrélation forte entre l'utilisation du cannabis et l'apparition précoce de troubles psychotiques a été mise en exergue.

5) Après cinq ans d'utilisation de cannabis, les patients schizophrènes montrent en moyenne une diminution du volume de la matière grise de 6,7 % vis-à-vis des schizophrènes non utilisateurs de cannabis, qui présentent quant à eux une réduction de 5,09 % par rapport au sujet contrôle sain.

En sus, les patients non utilisateurs de cannabis montrent une légère amélioration quoique significative des syndromes positifs et négatifs comparés aux consommateurs de cannabis.

6) Ces résultats se voient corroborés par une étude montrant chez les fumeurs extrêmes de cannabis un volume réduit de l'hippocampe et de l'amygdale. Ce volume est inversement associé à l'exposition cumulative au cannabis.

Les symptômes positifs sont également associés à cette durée d'exposition. Après cinq ans d'usage, les patients schizophrènes présentent en moyenne une diminution du volume de la matière grise de 2.67 % par rapport aux patients non consommateurs et de 5.09 % par rapport aux sujets contrôlés sains.

Quand bien même si les fumeurs de cannabis sous-performaient significativement par rapport aux groupes de contrôle dans l'apprentissage verbal, cette dernière donnée n'était pas corollée aux données volumétriques de chaque groupe.

7) La mesure de l'épaisseur du cortex montre une diminution significative des lobes préfrontaux et temporaux des deux hémisphères chez les patients souffrant de schizophrénie.

Relevons que la prescription d'antipsychotique n'avait pas d'impact sur l'épaisseur corticale.

8) L'étude de Venkatasubramanian établit une comparaison entre l'épaisseur de la couche préfrontale corticale chez les patients schizophrènes non traités par antipsychotique versus les sujets sains. Les patients atteints de schizophrénie ont différents déficits préfrontaux liés à des régions associées à la cognition.

Les patients atteints de schizophrénie en comparaison avec les sujets contrôles montrent une diminution significative du volume dans l'orbito-frontal latéral et ce de façon bilatérale et dans l'orbito-frontal médian gauche. En sus, les patients avaient un déficit significatif de l'épaisseur du cortex orbito-frontal médian bilatéral versus contrôle. Les résultats révèlent une corrélation négative entre les syndromes négatifs et l'épaisseur de l'orbito-frontal cortical gauche médian. L'épaisseur de l'orbito-frontal médian gauche n'était pas significativement corollée avec d'autres variables cliniques. Ces données montrent que le déficit cortical préfrontal en schizophrénie est inégalement distribué, impliquant les régions essentiellement connues comme exerçant un rôle dans la cognition.

9) Quel est le rôle des facteurs neurotrophiques dans la pathophysiologie de la schizophrénie chronique ?

Les patients atteints de schizophrénie chronique possèdent en moyenne un taux sérique de BDNF (brain derived neurotrophic factor) de 37.1 ng/ml, donc significativement plus bas que la moyenne des sujets contrôles. (52.2) De plus, la

concentration en EGF (Epidermal Growth Factor) est de 395.5 pg-ml, comparé au 560.7 pg-ml des sujets contrôlés.

Les facteurs neurotrophiques jouent un rôle pivot dans la survie, la croissance et la différenciation des neurones cholinergiques, sérotoninergiques et gabaergiques.

Les BDNF sont principalement synthétisés dans l'hippocampe et le cortex.

Les EGF interviennent également dans la plasticité synaptique et dans la PLT (potentialisation à long terme) au niveau hippocampique.

Des études post mortem ont suggéré que les patients schizophrènes avaient un taux bas de ces facteurs neurotrophiques dans différentes régions anatomiques.

La mesure de ces facteurs par échantillon sanguin représente une considérable avancée.

Dans cette étude, la comparaison de 74 patients schizophrènes sous atypiques avec 87 sujets sains confirme ces données.

Ces résultats sont ni dépendants ni de la durée de la maladie ni de l'âge. Une étude future prévoit la mesure de ces taux avant la mise sous traitement et durant les premiers épisodes morbides.

10) Une vaste étude californienne a recruté en 1962 des enfants nés de mère diagnostiquée comme étant atteintes d'une schizophrénie sévère. Cette cohorte était comparée avec 104 enfants à faible risque. En début d'étude, la moyenne générale des participants était de 15 ans. En 2005, les participants atteignent l'âge de 58 ans, la cohorte comprenait 11 suicides dans les groupes à haut risque ainsi que 20 décès pour d'autres raisons. Les résultats montrent que 20 % des patients à haut risque ayant développé une schizophrénie ont effectué un suicide, comparativement à 1.4 % des 74 patients à haut risque, atteints d'autres troubles mentaux.

L'analyse révèle un taux de suicide de 14 fois plus présent dans la classe à haut risque de patients atteints de schizophrénie que

dans la classe à haut risque atteint d'autres pathologies mentales.

Les sujets appartenant à la classe sociale inférieure avaient un taux de suicide de 4.3% versus 13.8 de ceux qui appartiennent à la classe sociale élevée.

Ainsi, les patients de classe sociale élevée commettent trois fois plus de suicide que ceux qui appartiennent à la classe sociale définie comme inférieure.

11) En ce qui concerne les troubles cognitifs, certaines études et certaines classes médicamenteuses sont mises en exergue tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et un agoniste partiel du récepteur alpha 7-nicotinique et l'EPO (érythropoétine).

Quelques études intéressantes sur l'aide que peuvent porter les thérapies cognitives dans ce type d'indication.

Parmi les diverses stratégies en cours pour le traitement de la schizophrénie en phase négative, les SSRI pourraient avoir un effet bénéfique sur ces symptômes, ainsi que les agents agissant sur les systèmes glutaminergiques tels que la glycine et la D-Sérine, ajout des atypiques.

Cependant, un surcroît d'études s'avère nécessaire afin d'explorer cette piste.

L'Asenapine, un nouvel antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques D2, est en étude, visant à démontrer une capacité supérieure à traiter les symptômes négatifs.

Soulignons finalement l'intérêt international porté à une intervention précoce dans la psychose. Il y aurait lieu de réduire la durée de la psychose non traitée et veiller particulièrement aux phases prodromales de la pathologie.

Lors de celles-ci, des interventions psychosociales associées à des posologies faibles d'antipsychotiques semblent selon plusieurs études être une conjonction prometteuse.

BIBLIOGRAPHIE

Findling R.L. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 4: 9-14.

Ganesan Venkatasubramanian. Prefrontal deficits in schizophrenia patients linked to social cognition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

González-Pinto A., Vega P., Vieta E. et al. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry* July 29, 2008: 4.

Ikeda Y., Yahata N., Ito I., Nagano M., Toyota T., Yoshikawa T., Okubo Y., Suzuki H. Abnormal neurotrophic factor signaling underlies chronic schizophrenia. Hidenori Suzuki Nippon Medical School, Tokyo Schizophrenia. Res 2008.

Kulkarni J., de Catella, Fitzgerald J. et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*, 2008 Aug; 65(8): 955-60.

Ragnar Nesvåg Diakonhjemmet Hospital Oslo. Cortical thinning in schizophrenia unrelated to age or antipsychotic. *Schizophr Res* 2008.

Rais M., Cahn W., Van Haren N., Schnack H., Caspers E., Hulshoff Pol H., Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008 Apr;165(4): 490-6 Epub 2008 Feb 15.

Silverton L., Mednick S.A., Holst C., John R. Higher social class raises suicide risk in people at schizophrenia risk. Department of Psychology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA and University of Copenhagen, Denmark. *Acta psychiatrica Scandinavica* Vol 117 issue 3 p. 192-197.

Thase M.E., Compton M.T. Evolving Treatment Strategies in Major Mental Illnesses: A Focus on schizophrenia and bipolar disorder. APA 2008.

Uchida H., Mamo D., Kapur S., Labelle A., Shammi C., Mannaert E., Mann S., Remington B.G. Monthly Administration of Long-Acting Injectable Risperidone and Striatal Dopamine D2 Receptor Occupancy for the Management of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* July 15, 2008.

Yücel M., Solowij N., Respondek C., Whittle S., Fornito A., Pantelis C. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008 Jun;65(6): 694-701.



LES TROUBLES ANXIEUX

William Pitchot ULG

Les troubles anxieux représentent un problème de santé mentale extrêmement répandu au sein de la population. L'ensemble de ces troubles anxieux a une prévalence sur la vie d'environ 20 % (Kroenke et al., 2007). Ces pathologies sont souvent à l'origine de conséquences importantes sur le plan personnel, familial et professionnel. Elles sont aussi souvent associées à d'autres pathologies psychiatriques et physiques. En outre, les patients souffrant de ces pathologies font rarement la démarche de consulter un professionnel de la santé. Ils sont généralement pris en charge à la faveur de l'apparition d'une complication comme un épisode dépressif majeur ou d'un problème de type abus de substance. En fait, la prise en charge de ces troubles anxieux est particulièrement complexe, notamment en raison de la difficulté de poser un diagnostic correct. Par ailleurs, les thérapeutiques disponibles, pharmacologiques et psychothérapeutiques, donnent des résultats inconstants et variables en fonction de la nature du trouble anxieux. Sur le plan pharmacologique, au cours de ces 15 dernières années, relativement peu de progrès ont été réalisés. En dehors de la mise sur le marché de nouveaux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN), aucune molécule spécifiquement indiquée dans les troubles anxieux n'a été commercialisée.

LES TROUBLES ANXIEUX : FRÉQUENTS, INVALIDANTS ET PEU TRAITÉS

Selon une étude récente réalisée aux Etats-Unis et portant sur 965 patients suivis en médecine générale et en médecine interne, environ une personne sur cinq souffre d'au moins un trouble anxieux (Kroenke et al., 2007). Plusieurs patients avaient plus d'un trouble anxieux. Parmi les patients avec minimum un trouble anxieux, 41 % affirmaient ne recevoir ni médicaments, ni psychothérapie pour leur pathologie. Ces patients anxieux avaient également une prévalence très élevée de troubles dépressifs comparés aux sujets non-anxieux.

Fréquents et invalidants, les troubles anxieux sont pourtant pris en charge de manière incomplète, comme le démontre une étude observationnelle évaluant le taux de rémission chez

les patients traités pour trouble anxieux généralisé (TAG) en médecine générale et en psychiatrie (Ansseau et al., 2008). L'étude MIRABEL incluait 618 patients souffrant d'un TAG. Le traitement consistait en la prescription de médicaments dans 96 % des cas, en association avec une psychothérapie chez 67,9 % des patients. Une prise en charge uniquement psychothérapeutique ne s'observait que dans 3,4 % des cas. Les antidépresseurs étaient pris par 87,1 % des patients et les anxiolytiques par 58,1 %. Sur base de l'échelle d'Hamilton anxiété (HAM-A), la proportion des patients en rémission ($\text{HAM-A} \leq 7$) était seulement de 13,3 %. La rémission dépendait de la sévérité de la maladie et de la comorbidité avec des symptômes dépressifs. Ces résultats plaident pour une meilleure utilisation des traitements disponibles actuellement et pour le développement urgent de nouveaux traitements plus efficaces dans les troubles anxieux comme l'anxiété généralisée.

BENZODIAZÉPINE VS NOUVEAUX ANTIDÉPRESSEURS

Au cours des 10 dernières années, on a assisté à une augmentation importante de la prescription d'antidépresseurs parallèlement à une réduction dans l'utilisation des benzodiazépines. Ce phénomène correspond à une évolution des habitudes de prescription dans le domaine du traitement des problèmes d'anxiété. Le risque de dépendance associé aux BZD a amené les cliniciens et certains experts à favoriser la prescription d'antidépresseurs dans les troubles anxieux. Pourtant, une étude récente montre que ces changements dans le mode de prescription se sont réalisés en l'absence d'études comparatives fiables (Berney et al., 2008). En effet, à titre d'exemple, on ne retrouve dans la littérature qu'une seule étude contrôlée, randomisée et en double-aveugle comparant un antidépresseur de nouvelle génération à une benzodiazépine sur 274 études équivalentes portant sur l'efficacité de ces médicaments dans le trouble panique, l'anxiété généralisée, la phobie sociale et le stress post-traumatique (voir tableau I).

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette évolution plutôt peu étayée par des données d'efficacité. La dépendance aux BZD est bien connue et représente sans doute la raison principale expliquant ce virage des prescriptions des BZD vers les antidépresseurs. Les stratégies marketing développées par l'industrie pharmaceutique peuvent également avoir joué un rôle. Des éléments plus subjectifs comme la tendance à préférer la nouveauté thérapeutique à des approches pharmacologiques dont l'efficacité est démontrée depuis longtemps doivent aussi être pris en considération. Enfin, des aspects

Tableau I (correspond à la dia 5)

	PD	GAD	SAD	PTSD	TOTAL
New AD vs BZD	0	1	0	0	1
Old AD vs BZD	13	7	2	0	22
New AD vs PBO	35	23	32	23	113
Old AD vs PBO	40	6	15	9	70
BDZ vs PBO	38	49	2	1	90

émotionnels interviennent dans l'évaluation du risque et la prise de décision. Les benzodiazépines ont acquis une véritable mauvaise réputation alors que les ISRS et les ISRSN sont plutôt perçus comme des traitements sûrs.

ALTERNATIVES « NATURELLES » DANS LE TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ

L'intérêt de la population et même des professionnels de la santé pour l'utilisation d'alternatives « naturelles » aux approches médicales classiques. Cette médecine qualifiée d'alternative regroupe une grande diversité de pratiques non-conventionnelles. On retrouve notamment les suppléments nutritionnels (vitamines, acides gras oméga-3, sels minéraux), des traitements à base de plante (phytothérapie), aromathérapie, homéopathie, réflexologie, acupuncture... Dans une revue récente de la littérature, Van der Watt et al. (2008) ont montré que le kava, une plante originaire du pacifique occidental, est le seul remède phytothérapique dont l'efficacité a réellement été prouvée dans le traitement de l'anxiété. Cependant, le risque d'hépatotoxicité qui y est associé en limite l'utilisation. La valériane et la passiflore ont été l'objet de moins d'investigations. Les rares études existantes n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité significative pour ces 2 plantes.

Des interventions plus cognitives comme la méditation ou physiques comme l'acupuncture commencent à faire la preuve de leur efficacité dans des études qui restent malheureusement assez peu nombreuses.

D-CYCLOSÉRINE ET THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE

La D-cyclosérine est à la base un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose. Récemment, on a montré l'intérêt de ce médicament dans l'augmentation de l'efficacité du processus émotionnel qui se développe dans le cadre de la psychothérapie (Wilhelm et al., 2008). La D-cyclosérine favoriserait l'apprentissage de nouvelles stratégies cognitives

et accélérerait le processus de restructuration cognitive. Elle agit en se fixant sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et améliore la transmission glutamatergique. Son efficacité a été démontrée dans la phobie sociale (2 études positives) et dans le trouble obsessionnel-compulsif (2 études positives sur 3).

L'AMYGDALÉ : UNE CIBLE IDÉALE

L'amygdale est une structure essentielle dans le modèle neuro-anatomique de l'anxiété et de la peur. Cette structure cérébrale en forme d'amande est une véritable tour de contrôle des émotions. L'amygdale envoie des signaux adaptés à d'autres régions du cerveau pour induire des réactions corporelles. Elle fait partie d'un circuit complexe dans lequel on retrouve le thalamus (porte d'entrée de l'information sensorielle), l'hypothalamus (centre de contrôle de la libération d'hormones), l'hippocampe (structure importante dans les processus de mémorisation) mais aussi le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur, structures corticales impliquées dans le contrôle des conduites inadaptées.

Dans une étude récente, une analyse par résonance magnétique fonctionnelle de patients souffrant de PTSD a montré qu'une réponse excessive de l'amygdale à un stimulus phobogène limitait la réponse à une thérapie cognitivo-comportementale (Bryant et al., 2008).

Au niveau de l'amygdale, une nouvelle molécule de petite taille peut affecter le processus de liaison entre les expériences et les émotions. Ce type de relation se crée quand les cellules nerveuses établissent de nouvelles connections entre elles ou renforcent les connections existantes. Dans une étude récente, une équipe de chercheur a découvert une molécule qui exerce une influence déterminante sur la force de ces connections. En fait, les récepteurs Eph sont importants pour la transmission du signal au niveau des points de contact entre les neurones. Une diminution du nombre de ces récepteurs sur une cellule nerveuse entraîne un affaiblissement de la communication entre cette cellule et d'autres neurones, rendant ainsi plus difficile l'établissement d'un lien entre expérience et émotion. Deininger et al. (2008) ont mis en évidence une molécule appelée RinI qui contrôle le nombre de récepteurs Eph à la surface des cellules nerveuses. Cette découverte pourrait permettre dans le futur le développement de nouveaux médicaments capables de moduler la puissance de la transmission des signaux entre les neurones de l'amygdale.

SUR LA ROUTE DES NOUVEAUX ANXIOLYTIQUES

Les études précliniques permettent de dégager des pistes pour le développement de nouvelles molécules susceptibles d'être plus efficace dans la prise en charge des troubles

anxieux. Par exemple, la découverte chez le rat de récepteurs cannabinoïde CB2 aux niveaux de structures cérébrales comme l'hippocampe et l'amygdale suggère un rôle pour ces récepteurs dans le contrôle des émotions et dans l'apparition de pathologies anxieuses. Une autre piste intéressante est représentée par le BNC210, une molécule originale douée d'une activité anxiolytique puissante et pratiquement dépourvue d'effets secondaires (O'Connor et al., 2008). En effet, son activité anxiolytique a été démontrée dans plusieurs modèles animaux d'anxiété. Ces études ont également permis de montrer l'absence d'effets secondaires classiquement associés aux benzodiazépines. D'autres récepteurs sont susceptibles de jouer un rôle comme les récepteurs aux opioïdes, les récepteurs CRF1, les récepteurs NK2,...

DOPAMINE ET ANXIÉTÉ

Une étude d'imagerie médicale a mis en évidence des anomalies au niveau du système dopaminergique dans l'anxiété sociale généralisée confirmant des données plus anciennes (van der Wee et al., 2008). L'augmentation de la liaison au transporteur de la dopamine au niveau du striatum est cependant partiellement en désaccord avec d'autres études montrant plutôt une diminution de l'activité dopaminergique dans l'anxiété sociale.

Une étude clinique récente tend à soutenir l'hypothèse d'un rôle de la dopamine dans les troubles anxieux (Bystritsky et al., 2008). Cette étude réalisée en double-aveugle a comparé l'efficacité du bupropion à l'escitalopram chez des patients souffrant d'anxiété généralisée (n = 24). Les 2 produits avaient une efficacité comparable et étaient bien tolérés.

CONCLUSION

Aujourd'hui, on commence à avoir une bonne compréhension des circuits neuro-anatomiques impliqués dans la pathophysiologie de l'anxiété. À côté de la sérotonine, on définit de mieux en mieux le rôle potentiel d'autres systèmes de neurotransmission. De nouvelles molécules sont testées chez l'animal et certaines paraissent prometteuses. Malheureusement, aucune médication originale n'est disponible actuellement chez l'homme. Le domaine du traitement de l'anxiété attend toujours sa révolution.

RÉFÉRENCES

Anseau M., Sabbe B., Vanbelle S. et al. Remission in patients treated for generalized anxiety disorder in primary and psychiatric care: the MIRABEL study. ECNP 2008.

Berney P., Halperin D., Tango R. et al. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepines versus newer antidepressants in anxiety disorders. Psychopharmacol Bull, 2008 ; 41 : 39-47.

Bryant R.A., Felmingham K., Kemp A. et al. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. Psychological Medicine, 2008 ; 38 : 555-561.

Bystritsky A., Kerwin B.A., Feuser J.D. et al. A pilot controlled trial of bupropion XL vs escitalopram in generalized anxiety disorder (GAD). Psychopharmacol Bull 2008 ; 41 : 1-9.

Deininger K., Eder M., Kramer E.R. et al. The Rab5 guanylate exchange factor Rin1 regulates endocytosis of the EphA4 receptor in mature excitatory neurons. PNAS 2008 ; 105 : 12539-44.

Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med 2007 ; 146 : 317-325.

O'Connor S., Andriambeloson E., Huyard B. et al. BNC210 is a novel, fast acting compound with potent anxiolytic activity and no side effects. ECNP 2008.

Van der Watt G., Laugharne J., Janca A. Complementary and alternative medicine in the treatment of anxiety and depression. Curr Opin Psychiatry 2008 ; 21 : 37-42.

Van der Wee N.J., van Veen J.F., Stevens H. et al. Increased serotonin and dopamine transporter binding in psychotropic medication-naïve patients with generalized social anxiety disorder shown by ¹²³I-β-(4-iodophenyl)-tropane SPECT. J Nucl Med 2008 ; 49 : 757-763.

Wilhelm S., Buhlmann U., Tolin D.F. et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 2008 ; 165 : 335-341.



LE BRUYANT IRVING KIRSCH ET LE SILENCIEUX HANS MELANDER : — À PROPOS DE L'EFFICACITÉ DISCUTABLE DES ANTIDÉPRESSEURS —

Koen Demyttenaere UPC KU Leuven

L'article de Kirsch publié dans une revue médicale en ligne apporte la conclusion suivante : l'efficacité globale des antidépresseurs n'est supérieure au placebo que d'un point de vue statistique et non clinique. Quant à l'efficacité des antidépresseurs, il ajoute que les différences entre médicament et placebo sont relativement faibles, même pour les patients gravement déprimés, et que la relation entre la sévérité initiale de la dépression et l'efficacité des antidépresseurs est attribuable à la diminution de la réactivité au placebo chez les patients sévèrement déprimés plutôt qu'à une augmentation de la réactivité au médicament. La suggestion faite dans la

revue médicale était qu'il y avait peu de raisons de prescrire des antidépresseurs à d'autres patients que ceux qui étaient gravement déprimés, sauf si les traitements alternatifs s'étaient révélés inefficaces. Cet article a été débattu dans la communauté médicale (par ex. sur *Folia Pharmacotherapeutica*) et il a fait l'objet d'une couverture importante et souvent incorrecte (comprenez « amplifiée ») dans les médias, bien que la méthodologie avancée dans l'article et les recommandations suggérées soient très discutables.

L'article de Melander publié dans une revue révisée par des pairs conclut que les antidépresseurs approuvés montrent une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure au placebo (taux de réponses plus élevés de 16 %) et que ce résultat était indépendant de la gravité enregistrée au départ. Cet article n'a pas été débattu par la communauté médicale et n'a jamais été mentionné dans les médias.

RÉFÉRENCES

Kirsch I. et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits : a Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 5 : 2 : 260-268 (2008).

Melander H. et al. A regulatory Apologia – A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharm* 18 : 623-627 (2008).



LE TROUBLE BIPOLAIRE : TEMPS FORTS 2008

S. Wyckaert UPC KU Leuven

Ces dernières années, le regain d'intérêt pour le trouble bipolaire a été à l'origine d'une importante augmentation d'études scientifiques originales et de publications à propos de la prévalence, des manifestations, de l'évolution et du traitement de l'affection.

Le problème du sous-diagnostic du trouble bipolaire a été souligné ces dernières années, la non-reconnaissance du caractère bipolaire d'une présentation dépressive semblant constituer un facteur important.

Dans une remarquable contribution, Marc Zimmerman (Zimmerman et al., 2008) relate, selon sa propre étude, que plus de la moitié des troubles bipolaires rapportés n'ont pu être confirmés via un entretien diagnostique semi-structuré (SCID), tandis qu'il était question d'un sous-diagnostic chez un tiers de la population étudiée. Tout ceci a été à la base d'un plaidoyer pour des méthodes diagnostiques validées plus standardisées, le sur-diagnostic pouvant – tout comme le sous-diagnostic – impliquer des inconvénients très néfastes pour le patient.

Le numéro de février de *Bipolar Disorders* est entièrement consacré aux difficultés diagnostiques et aux recommandations sur le trouble bipolaire.

Une contribution étonnante est celle de Mitchell (Mitchell et al., 2008), qui présente une approche diagnostique probabiliste pour la 'dépression bipolaire de type I' comme une incitation à la recommandation diagnostique, sur la base d'une étude ciblée sur la distinction clinique entre la dépression bipolaire et la dépression unipolaire. Étant donné l'absence de caractéristiques pathognomoniques de la dépression bipolaire par rapport à la dépression unipolaire, la probabilité différentielle de certains symptômes dépressifs et d'autres signes devient le point de départ diagnostique, plutôt qu'une distinction diagnostique entre les deux affections, établie en fonction de catégories : certains symptômes, l'évolution de la maladie, les caractéristiques psychomotrices et les antécédents familiaux.

On peut supposer une plus grande probabilité de diagnostic de **dépression bipolaire de type I** en présence de ≥ 5 des caractéristiques suivantes :

Symptomatologie et état mental :

- Hypersomnie et/ou siestes diurnes accrues
- Hyperphagie et/ou prise de poids
- Autres symptômes dépressifs atypiques comme « la paralysie de plomb »
- Retard psychomoteur
- Caractéristiques psychotiques et/ou sentiments de culpabilité pathologiques
- Humeur labile/symptômes maniaques

Évolution de la maladie :

- Début précoce de la première dépression (< 25 ans)
- Multiples épisodes dépressifs préalables (≥ 5 épisodes)

Antécédents familiaux :

- Antécédents familiaux positifs de trouble bipolaire

Il faut envisager une plus grande probabilité de diagnostic de **dépression unipolaire** en présence de ≥ 4 des caractéristiques suivantes :

Symptomatologie et état mental :

- Insomnie initiale/diminution du sommeil
- Perte d'appétit et/ou de poids
- Niveau d'activité normal ou augmenté
- Plaintes somatiques

Évolution de la maladie :

- Début plus tardif de la première dépression (> 25 ans)
- Longue durée de l'épisode actuel (> 6 mois)

Antécédents familiaux :

- Antécédents familiaux négatifs de trouble bipolaire

Mitchell, 2008

Le traitement du pôle dépressif du trouble bipolaire est considéré comme l'un des grands défis. La lamotrigine a été enregistrée pour la prophylaxie des épisodes dépressifs, mais elle est également un choix de première ligne dans toutes les recommandations internationales pour le traitement de la dépression bipolaire aiguë.

Une méta-analyse et une revue de toutes les études contrôlées par placebo avec la lamotrigine dans la dépression bipolaire aiguë apprennent toutefois qu'on n'a pas démontré de supériorité de la lamotrigine sur le plan de la diminution des scores à l'échelle MADRS et/ou Ham-D ou sur le plan des réponses/rémissions (Calabrese et al., 2008 ; Geddes et al., 2006).

L'introduction des antipsychotiques de la deuxième génération pour le traitement de la manie aiguë a été suivie par des études portant sur l'efficacité de ces produits dans la dépression bipolaire et dans le traitement d'entretien. Pour la dépression bipolaire, il ne semble pas qu'il existe un effet de classe des antipsychotiques de deuxième génération, contrairement à leur efficacité dans la manie. Pour l'olanzapine, on a pu trouver un avantage statistique par rapport au placebo, mais c'est surtout la combinaison d'olanzapine et de fluoxétine qui s'est avérée significativement plus efficace que le placebo. En ce qui concerne l'aripiprazole, deux études contrôlées par placebo n'ont pu démontrer d'efficacité dans la dépression bipolaire (Thase et al., 2008). Les preuves scientifiques en faveur de l'efficacité de la quétiapine dans la dépression bipolaire de type I et II ont déjà été démontrées dans deux études contrôlées par placebo (Bolder I & II) et ont été confirmées en 2008 par les résultats positifs observés dans les études Embolden I et II (Young, 2008 ; McElroy, 2008), lors desquelles les comparateurs actifs étaient le lithium et la paroxétine. Chez les répondants, un prolongement de 52 semaines du traitement par quétiapine indique le maintien de l'effet.

Le rôle éventuel des antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire – ou au contraire leur contre-indication – continue à faire l'objet de discussions (Ghaemi, 2008 ; Grünze, 2008). Les résultats d'une étude non en double aveugle, de Leverich et Altshuler (Altshuler, 2008), ont indiqué le traitement positif d'un petit groupe de patients (14 %) grâce à l'ajout d'un antidépresseur à un stabilisateur de l'humeur, ainsi que de meilleurs résultats en termes de récurrences maniaques et dépressives lorsque ce traitement était poursuivi pendant six mois. Toutefois, la plupart des études récentes (McElroy, 2008 ; Goldberg et al., 2007 ; Truman et al., 2007) avec les antidépresseurs dans la dépression bipolaire ne peuvent démontrer que leur utilisation apporte un bénéfice. Le risque de passage en phase maniaque semble surtout préoccupant lors de la prescription d'antidépresseurs tricycliques ou en cas d'antécédent de passage en phase maniaque lors de la prise d'un antidépresseur. Au début de cette année, les résultats d'une grande étude prospective naturaliste (STEP-BD) (Schneck et al., 2008) ciblée sur la fréquence observée d'épisodes thymiques ont été publiés. La plupart des sujets présentant initialement des cycles rapides (critères du DSM-IV) – environ un tiers de la population étudiée – ont continué à présenter de nouveaux épisodes tout au long de l'évolution, à une fréquence moindre, mais encore toujours cliniquement significative. Le seul facteur associé à des épisodes thymiques plus fréquents lors du suivi était l'utilisation d'antidépresseurs. L'étude de l'impact de la pharmacothérapie sur le comportement suicidaire ne révèle certainement pas d'action protectrice des antidépresseurs, et on a à nouveau constaté une association entre les antidépresseurs et les tentatives de suicide et les suicides réussis dans une récente étude prospective (Marangell et al., 2008).

Les preuves scientifiques incitent à une plus grande réserve vis-à-vis de l'utilisation d'antidépresseurs dans le trouble bipolaire,

bien que celle-ci ne semble pas percer en pratique clinique (Baldessarini et al., 2008).

Après l'olanzapine, on peut actuellement également présenter des résultats de recherche positifs sur le plan de la prophylaxie avec l'aripiprazole (Keck et al., 2007) et la quétiapine (Young, 2008 ; McElroy, 2008), respectivement pour la prophylaxie des épisodes maniaques et la prophylaxie d'épisodes maniaques et dépressifs. On dispose de compléments avec les résultats thérapeutiques obtenus avec la quétiapine dans des cadres naturalistiques (Altamura et al., 2008).

D'après l'étude prospective naturalistique de Judd (Judd et al., 2008), les symptômes résiduels après un épisode aigu semblent le facteur prédictif le plus puissant de récurrence précoce, indépendamment de la polarité de l'épisode-index.

L'augmentation du risque suicidaire dans la population bipolaire reste un gros souci et jusqu'ici, seul le lithium peut laisser supposer une efficacité protectrice, tandis que l'efficacité des autres interventions psychopharmacologiques est encore incertaine. En août 2008, la FDA a envisagé un avertissement pour l'utilisation d'anti-épileptiques, en raison d'une communication d'un doublement des idées suicidaires chez les patients épileptiques traités par anti-épileptiques par rapport aux patients non traités. Deux grandes études conduites dans des populations bipolaires (Marangell et al., 2008 ; Sondergard et al., 2008) n'ont pu démontrer d'association entre l'utilisation d'anticonvulsivants et les actes suicidaires. La poursuite du traitement était significativement associée à une réduction du risque suicidaire. L'association entre les actes suicidaires et les antidépresseurs a déjà été mentionnée plus haut.

Une étude prospective finlandaise (Valtonen et al., 2008) a révélé des données intéressantes, indiquant que des facteurs connus, comme les tentatives de suicide antérieures et le degré de désespoir, sont également les principaux facteurs prédictifs du comportement suicidaire dans la population bipolaire.

Leur étude sur la survenue de comportements suicidaires liés à l'épisode révèle que l'incidence de tentatives de suicide augmente de 34 fois dans les épisodes mixtes et les épisodes dépressifs mixtes, contre 18 fois durant les épisodes dépressifs purs.

Depuis le rapport de A. Fagiolini (Fagiolini et al., 2005) en 2005, à propos de la prévalence accrue de syndrome métabolique dans une population américaine bipolaire, une étude espagnole transversale a également trouvé une prévalence accrue de syndrome métabolique dans une population bipolaire (24,7 %) par rapport à la population générale (14,4 %) (Sicras et al., 2008).

Outre les facteurs liés à la maladie (mauvaises habitudes alimentaires, mode de vie, troubles endocriniens et dysrégulation du système nerveux sympathique (Fagiolini et al., 2008), le rôle des médicaments psychoactifs a également été étudié. Dans une étude transversale turque (Yumru et al., 2007) évaluant le rôle des stabilisateurs de l'humeur classiques et des antipsychotiques atypiques, on trouve une fréquence significa-

tivement plus élevée de syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques atypiques par rapport aux patients sous stabilisateurs de l'humeur classiques ou sous traitement combiné. L'étude transversale belge de De Hert et Van Winkel (communication personnelle, données 2008) à propos du traitement par antipsychotiques atypiques dans un groupe de patients bipolaires indique une association entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques – à l'exception de l'aripiprazole et de l'amisulpride – et le risque de pré-diabète et de diabète.

La comorbidité entre le trouble bipolaire et l'abus de substances est documentée en détail, le lien entre les deux

ayant conduit à formuler différentes hypothèses : automédication, symptomatologie maniaque, causalité, réelle comorbidité au départ d'une vulnérabilité commune.

Cette année, l'institut MC Lean Harvard fournit des données intéressantes, avec une étude sur la relation temporelle entre l'abus de substances et le premier épisode maniaque (Baetghe et al., 2008). L'abus de substances précédait les épisodes affectifs ou était concomitant, mais il ne suivait pas la morbidité affective. On a retrouvé une association sélective entre l'abus de cannabis et la morbidité maniaque, et entre l'abus d'alcool et la morbidité dépressive, ce qui plaide en faveur de la causalité ou de l'interaction.

RÉFÉRENCES

- Altamura A.C., Mundo E., Dell'Osso B., Tacchini G., Buoli M., Calabrese J.R.** Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: A 4-year follow-up naturalistic study. *Journal of Affective Disorders* 110 (2008): 135-141.
- Altshuler L.** Maintenance Treatment of Bipolar Depression: open and randomized trials. Symposium APA 2008, Washington DC.
- Baetghe C., Hennen J., Khalsa H.M.K., Salvatore P., Tohen M.** Sequencing of substance abuse and affective morbidity in 166 first – episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 738-741.
- Baldessarini R., Henk H., Sklar A., Chang J., Leahy L.** Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr. Serv.* 2008 Oct; 59(10): 1175-83.
- Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L., Edwards S., Thompson T.R., Ascher J.A., Monaghan E.T., Leadbetter R.A.** Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 323-333.
- Fagiolini A., Frank E., Scott J.A.** Metabolic Syndrome in bipolar disorder: findings for Pennsylvanians. *Bipolar Disorders* 2005; 7: 424-30.
- Fagiolini A., Chengappa K.N.R., Soreca I., Chang J.** Bipolar Disorder and the metabolic Syndrome Causal Factors, psychiatric Outcomes and Economic Burden. *CNS Drugs* 2008; 22(8): 655-669.
- Ghaemi S.N.** Treatment of Rapid-cycling Bipolar Disorder: Are antidepressants Mood Destabilizers? *American Journal Psychiatry* 165: 3, March 2008.
- Geddes J., Huffman R., Paska W., Evoniuk G., Leadbetter R.** Lamotrigine for acute treatment of bipolar depression: additional clinical trial data and a retrospective pooled analysis of response rates across all randomized trials conducted by GSK. *Bipolar Disorders* 2006; 8 (Suppl 1): 32.
- Goldberg J.F., Perlis R.H., Ghaemi S.N., Calabrese J.R., Bowden C.L., Wisniewski S., Miklowitz D.J., Sachs G.S., Thase M.E.** Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *American Journal Psychiatry*, 2007 Sep; 164(9):1348-55.
- Grünze H.** Switch to mania and antidepressants: the case for caution? Symposium 21st ECNP Congress 2008, Barcelona.
- Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S., Coryell W., Leon A., Maser J.D., Solomon D.A.** Residual Symptom Recovery From Major Affective Episodes in Bipolar Disorders and Rapid Episode Relapse/Recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry*/vol 65 (n° 4) Apr. 2008-10-16.
- Keck P.E., Calabrese J.R., McIntyre R.S., McQuade R.D., Carson W.H., Eudicone J.M., Carlson B.X., Marcus R.N., Sanchez R.** Aripiprazole monotherapy for Maintenance Therapy in Bipolar I Disorder: A 100-Week, Double-Blind Study Versus Placebo. *Journal Clinical Psychiatry* 68: 10, October 2007.
- Marangell L.B., Dennehy E.B., Wisniewski S.R., Bauer M.S., Miyahara S., Allen M.H., Martinez M., Jurdi R.K., Thase M.E.** Case-Control Analyses of the Impact of Pharmacotherapy on Prospectively Observed Suicide Attempts and Completed Suicides in Bipolar Disorder: Findings From STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 69(6): 6, June 2008.
- McElroy S.** Embolden II, poster presented at IRBD, Copenhagen 2008.
- Mitchell P.B., Goodwin G.M., Johnson G.F., Hirschfeld R.M.A.** Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 144-152.
- Schneck C.D., Miklowitz D.J., Miyahara S., Araga M., Wisniewski S., Gyulai L., Allen M.H., Thase M.E., Sachs G.S.** The Prospective Course of Rapid Cycling Bipolar Disorder: Findings From the STEP-BD. *American Journal Psychiatry* 2008 165: 370-377.
- Sicras A., Regas J., Navarro R., Serrat J., Blanca M.** Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 607-616.
- Sondergard L., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing L.V.** Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorder and risk of suicide. *Bipolar Disorders* 2008; 10: 87-94.
- Thase M.E., Jonas A., Khan A., Bowden C.L., Wu X., McQuade R.D., Carson W.H., Marcus R.N., Owen R.** Aripiprazole Monotherapy in Non-psychotic Bipolar I- depression: results of 2 randomized placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol 28, n° 1, Feb 2008 The.
- Truman C.J., Goldberg J.F., Ghaemi S.N., Balassano C.F., Wisniewski S.R., Dennehy E.B., Thase M.E., Sachs G.S.** Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Journal Clinical Psychiatry* 2007 Oct; 68(10): 1472-9.
- Valtonen H.M., Suominen K., Haukka J., Leppämäki S., Arvilommi P., Isometsä E.T.** Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar disorders* 2008; 10: 588-596.
- Young A.** Embolden I, poster presented at IRBD, Copenhagen 2008.
- Yumru M., Savas H.A., Kurt E., Kaya M.C., Selek S., Savas E., Oral E.T., Atagun I.** Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective disorders* 98 (2007) 247-252.
- Zimmerman M., Ruggero C.J., Chelminski I., Young D.** Is Bipolar Disorder Overdiagnosed? *Journal Clinical Psychiatry* 69: 6, June 2008.



Fin 2007, ainsi qu'en 2008, les principaux nouveaux concepts scientifiques relatifs aux troubles du spectre autistique – ci-après abrégés TSA – portaient surtout sur la recherche fondamentale consacrée à l'étiologie et la neurobiologie de l'affection. Sur le plan du tableau clinique dans le très jeune âge, on a également relevé de nouvelles études pertinentes lors des différents congrès (IMFAR, WCPG, Nationaal Autismecongres Rotterdam, e.a.) ainsi que dans la littérature scientifique.

DÉTECTION PRÉCOCE

Au cours des dernières années, on a entrepris de nombreuses tentatives pour diagnostiquer les TSA le plus tôt possible, de préférence avant 2 ans. En effet, on a démontré de manière croissante qu'une intervention précoce a une influence positive significative sur l'évolution et le pronostic de l'affection. Ces dernières années, on a développé différents outils de dépistage et de diagnostic destinés aux enfants âgés de 12-24 mois (Zwaigenbaum et Stone, 2008) et on a formulé des recommandations (Johnson, Myers, et Council on Children With Disabilities, 2007). Dans de vastes études bien conçues comme l'*Early Screening for Autism Traits*, ayant dépisté plus de 30.000 enfants provenant de la population générale (Dietz et al., 2006), il s'est toutefois avéré que jusqu'à la moitié des enfants, qui se sont ultérieurement avérés souffrir d'un TSA, n'étaient pas repérés par ce dépistage précoce. Le succès de cette méthode est donc limité, et une des raisons possibles est le fait que les instruments utilisés se ciblent trop fortement sur le tableau des TSA à partir de l'âge de 4-5 ans, en l'occurrence des déficits au niveau des interactions sociales, des déficits au niveau de la communication et des activités et intérêts répétitifs (RIB : *repetitive interests & behaviours*). Les études prospectives conduites chez des nourrissons présentant un risque accru de TSA, notamment les frères et sœurs d'enfants atteints de TSA, étaient plus intéressantes (Brian et al., 2008 ; Ozonoff et al., 2008). Ces études démontrent entre autres que le diagnostic n'est pas totalement stable en dessous de l'âge de 3 ans : il semble que le diagnostic doive être exclu ou au contraire confirmé chez certains enfants. En outre, il s'avère également que chez les nourrissons, surtout jusqu'à 12 mois, des caractéristiques motrices atypiques sont plus prédictives du développement ultérieur d'autisme que les caractéristiques

sociales et communicatives, tandis que, chez les tout-petits (18-36 mois), ces dernières caractéristiques sont plus prédictives que les RIB. Enfin, il s'est avéré que près de 1 enfant sur 4 souffrant de l'affection ne présentait aucune caractéristique de TSA avant 18 mois, et par conséquent que le tableau appelé *late onset autism* – premiers signes entre 18 et 36 mois – est beaucoup plus fréquent qu'on ne l'imaginait antérieurement.

GÉNÉTIQUE

Actuellement, le développement le plus remarquable au sujet de l'hérédité et de la génétique des TSA est peut-être d'ordre épidémiologique et concerne la validité du concept clinique de TSA en tant qu'affection unitaire. Cela fait des années que les cliniciens s'accordent à dire qu'il existe une hétérogénéité phénotypique en cas de TSA, comme c'est probablement le cas dans toutes les affections neuropsychiatriques, mais que les trois domaines clés également utilisés comme critères diagnostiques constituent réellement le noyau de l'affection, et qu'ils sont également fortement corrélés entre eux dans une population clinique. Une étude conduite dans la population générale (Happé, 2008) révèle toutefois que les caractéristiques des 3 domaines clés des TSA sont faiblement à modérément corrélées entre elles. Concrètement, cela signifie que, dans la population générale, les personnes qui obtiennent par exemple des scores faibles sur le plan de la réciprocité sociale n'ont pas nécessairement des scores faibles sur le plan des aptitudes à la communication et/ou des RIB. Les auteurs en concluent que, dans la population générale, il existe au moins trois groupes de facteurs génétiques qui contribuent plutôt indépendamment à la symptomatologie des TSA. Une toute autre vision est celle de J. Constantino (Virkud et al., 2008 ; Constantino et al., 2004), qui ne trouve pas de structure factorielle claire au niveau des caractéristiques des TSA dans la population générale (*traits*) ou des symptômes chez les patients. Par contre, il trouve une corrélation nette entre les différentes caractéristiques des TSA qui, dans son étude, sont peut-être également réparties en continu dans la population. Il estime qu'un lien au sein du phénotype n'est pas en contradiction avec une hétérogénéité étiologique, que l'on admet pratiquement systématiquement ces quelques dernières années (Geschwind, 2008). Une constatation passionnante sur le plan de la génétique moléculaire est la prévalence élevée de variations de nombres de copies - ou VNC - spécifiques de l'autisme, surtout dans les familles simplex (1 personne atteinte de l'affection), mais également dans les familles multiplex (plusieurs personnes atteintes de l'affection) (Marshall et al., 2008). Les VNC sont de très petites anomalies structurales dans les chromosomes, comme une délétion ou une

duplication d'un ou tout au plus de quelques gènes. Les VNC sont fréquentes dans le génome de tout un chacun, mais Marshall et al. ont trouvé un certain nombre de VNC spécifiques de l'autisme : e.a. du gène SHANK, du gène de la neuro-ligine4 et du gène de la neurexine1, 3 gènes ayant une fonction dans la formation de synapses, et chez certains individus, également des VNC au niveau de la région 16p11, une région à laquelle la génétique moléculaire de l'autisme s'intéresse déjà depuis longtemps.

Une toute autre constatation génétique est la découverte de mutations au niveau du gène ASMT chez un petit nombre de personnes souffrant de TSA, mais chez aucun sujet témoin (Melke et al., 2008). Ces mutations entraînent une forte limitation de la fabrication de mélatonine. Le rôle de cet élément dans la pathogenèse des TSA n'est toutefois pas clair, mais intéressant à relever, étant donné qu'un sous-groupe d'enfants atteints de TSA présente des troubles du sommeil tenaces.

IMAGERIE CÉRÉBRALE

Via *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) – une technique d'IRM qui permet de révéler des tractus spécifiques dans la substance blanche – on a démontré dans une première étude que, chez des adultes atteints de TSA, les courtes voies sous-corticales de substance blanche occupent davantage de volume, tandis que les longues voies plus profondes occupent moins de volume que chez les sujets témoins (Geschwind et Levitt, 2007). Le caractère passionnant de cette observation provient de sa concordance avec les découvertes de génétique moléculaire qui attribuent un rôle étiologique important aux troubles de la formation et/ou de la plasticité synaptiques. Étant donné que l'étude a été conduite chez des adultes, on ne sait toutefois pas clairement si les anomalies relevées reflètent un

développement pathologique précoce ou si elles traduisent plutôt le stade final d'un mécanisme d'adaptation au sein du cerveau atteint de TSA.

LE TSA EN TANT QU'AFFECTION SYSTÉMIQUE

Une théorie initialement considérée comme aux confins de la science gagne sans cesse du terrain, à savoir que les TSA constituent une affection touchant plusieurs systèmes, et pas seulement le système nerveux central. À cet égard, un argument de longue date était que plusieurs des gènes candidats trouvés en cas de TSA sont également exprimés dans d'autres systèmes. Une étude empirique récente indique notamment que les symptômes gastro-intestinaux, en particulier le reflux gastro-œsophagien avec lésions (Buie, 2007), et l'intolérance alimentaire non allergique dès le jeune âge sont plus fréquents en cas de TSA. En ce qui concerne les anomalies du système immunitaire également, il existe davantage de preuves empiriques (Enstrom et al., 2008 ; Cabanlit et al., 2007), non seulement chez l'individu atteint de TSA, mais aussi chez des femmes enceintes dont les enfants ont ultérieurement développé un TSA (Pardo, 2008).

TRAITEMENT

Ici, un premier point est la recommandation de l'American Association of Pediatricians, www.aap.org/healthtopics/autism.cfm, préconisant d'intervenir chez les tout-petits, dès la suspicion d'un TSA. Une deuxième idée, mais purement hypothétique, est l'administration d'ISRS en dessous de l'âge de 3 ans, car la sérotonine joue un rôle dans la synaptogenèse dans le très jeune âge (Bethea et Sikich, 2007).

CONCLUSION

De plus en plus d'arguments pointent les TSA comme un trouble diffus du système nerveux central, avec un impact évident sur la formation et la plasticité synaptiques, ce qui peut perturber la connectivité dans le cerveau. Il est vraisemblable que d'autres systèmes de l'organisme sont également impliqués (Steyaert et De la Marche, 2008).

RÉFÉRENCES

Bethea T.C., Sikich L. Early pharmacological treatment of autism: A rationale for developmental treatment. *Biological Psychiatry* 61 (4): 521-537 (2007).

Brian J. et al. Clinical assessment of autism in high-risk 18-month-olds. *Autism* 12 (5): 433-456 (2008).

Buie T. Gastrointestinal disorders and autism., *International Meeting for Autism Research*, Seattle (2007).

Cabanlit M. et al. Brain-specific in the plasma Autoantibodies of subjects with autistic spectrum disorder. *Autoimmunity, Pt C* 1107: 92-103 (2007).

Constantino J.N. et al. The factor structure of autistic traits. *J.Child Psychol.Psychiatry* 45 (4): 719-726 (2004).

Dietz C. et al. Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14-15 months. II: Population screening with the early screening of autistic traits questionnaire (ESAT). Design and general findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 36 (6): 713-722 (2006).

Enstrom A.M. et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. *Brain Behav. Immun.* (2008).

Geschwind D. Autism : from genes to brain (2008).

Geschwind D.H., Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology* 17 (1): 103-111 (2007).

Happé F. Time to give up a single explanation (2008).

Johnson C.P., Myers S.M. and Council on Children With Disabilities. Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. American Academy of Pediatrics . 29-10-2007. Ref Type: Electronic Citation

Marshall C.R. et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics* 82 (2): 477-488 (2008).

Melke J. et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol.Psychiatry* 13 (1): 90-98 (2008).

Ozonoff S. et al. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism* 12 (5): 457-472 (2008).

Pardo C.A. The roles of neuroglia and neuroimmune modulators in pathogenesis of ASD (2008).

Steyaert J.G., De la Marche W. What's new in autism? *European Journal of Pediatrics* 167 (10): 1091-1101 (2008).

Virkud Y.V. et al. Familial aggregation of quantitative autistic traits in multiplex versus simplex autism. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.* (2008).

Zwaigenbaum L., Stone W. Early detection. *Autism* 12 (5): 427-432 (2008).



LES TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ

K. Audenaert U Gent

Outre des considérations le plus souvent critiquées à propos de la classification des troubles de la personnalité (TP) en catégories et de leur place sur l'axe II dans le DSM, on a rapporté en 2007-2008 des études portant sur la *physiopathologie, l'évolution clinique, les comorbidités et le traitement* des troubles de la personnalité. L'attention s'est de loin le plus concentrée sur le trouble de personnalité Borderline (TPB).

PHYSIOPATHOLOGIE

Des études récentes confirment que la physiopathologie des troubles de la personnalité résulte d'une interaction entre des facteurs liés à l'éducation (« Nurture ») et des facteurs génétiques (« Nature »). En ce qui concerne les facteurs éducationnels, on a exploré davantage le rôle de la maltraitance d'enfants. Theo et al. (2008) ont examiné l'existence d'un lien entre les différents types de maltraitance dans l'enfance et la personnalité à l'âge adulte. Ils ont trouvé que l'abus sexuel était associé à des scores plus élevés de TP Borderline, la maltraitance physique étant associée aux scores de TP antisociale, la maltraitance émotionnelle aux scores de TP évitante et la négligence aux scores schizotypiques. Paris et al. (2008) ont étudié la psychopathologie de 37 paires de sœurs, parmi lesquelles au moins une des deux avait une personnalité borderline. Comme on s'y attendait, on trouvait davantage de psychopathologie chez les patients présentant un TP borderline par rapport à leurs contrôles sains respectifs, bien qu'il n'y ait pas de différence sur le plan de la nature de la maltraitance. Dans cette étude, on a utilisé la liaison du transporteur de la sérotonine (SERT) comme marqueur biologique. La liaison du SERT (liaison à la paroxétine) ne différait pas entre les patients et leurs contrôles, mais elle était « anormalement abaissée » dans les deux cas.

Les auteurs ont étudié non seulement le système sérotoninergique, mais aussi d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Le PET scan au ^{11}C -carfentanil (Prossin et al., 2008) a permis de

démontrer que des anomalies au niveau de la disponibilité du récepteur μ aux opiacés jouent un rôle dans la perturbation de la régulation des émotions et des fonctions exécutives chez les patients présentant un TP borderline. Dans cette même lignée, une étude d'activation au moyen de RMNf (RMN fonctionnelle) (Koenigsberg, 2008) a été conduite chez des patients présentant un TP borderline, lors de laquelle on a montré aux sujets des images possédant une valence émotionnelle positive ou négative, et les schémas d'activation dans le cerveau ont été étudiés. Chez les patients présentant un TP borderline, les images ayant une valence négative activent surtout les systèmes phylogénétiquement anciens, plus réflexifs, comme les amygdales, tandis que chez les contrôles en bonne santé, ce sont plutôt les régions préfrontales, responsables des fonctions cognitives supérieures, qui sont activées.

ÉVOLUTION CLINIQUE

Une grande étude épidémiologique (N=2231) montre des différences sexuelles au niveau de l'évolution clinique des troubles de la personnalité : les hommes présentent surtout un comportement impulsif et davantage d'abus de substances, tandis que les femmes présentent davantage d'instabilité affective, de sentiments chroniques de vide et de comportements suicidaires. Ce sont surtout les femmes présentant des troubles de la personnalité qui (sur)utilisent fréquemment l'offre de soins en matière de santé mentale, leur demande étant surtout un traitement des troubles dépressifs (Pulay et al., 2008). Zanarini et al. (2008a) ont conduit une étude prospective de suivi d'une durée de 10 ans chez des patients présentant un TP borderline, afin d'évaluer leur fonctionnement psychosocial. Il est apparu qu'après 10 ans de suivi, seuls 50 % avaient atteint un score GAF égal ou supérieur à 61.

FONCTIONNEMENT COGNITIF, ÉMOTIONNEL ET COMPORTEMENTAL

Des variables tant cognitives qu'affectives et comportementales déterminent l'évolution clinique des troubles de la personnalité. Subira-Alvarez et al. (2008) montrent que le traitement émotionnel des informations est perturbé chez les patients présentant un TP borderline. Lorsque les patients doivent interpréter l'affect sur des visages (*Picture of Facial Affect*), il s'avère que les patients présentant un TPB

commettent davantage d'erreurs d'interprétation lorsque les visages montrent des affects négatifs et neutres. Les patients obtenant des scores de psychopathie élevés montrent une diminution de la flexibilité cognitive et des troubles des capacités d'apprentissage après une sanction (*Iowa Gambling Task*) (Boulanger et al.). Les adolescents présentant un TP borderline font preuve d'une impulsivité accrue et d'une plus grande recherche de la nouveauté (*novelty seeking*) sur le plan du tempérament, au *Junior Temperament and Character Inventory* (JTCl), et ils ont davantage de problèmes de caractère (Brunner et al., 2008). Soloff et al. (2008) ont indiqué que les patients présentant un TP borderline ont un risque très supérieur de tentative de suicide (1^{re} année 19 %, 2^e année 24 %) et on recommande de cibler le traitement ambulatoire sur les troubles dépressifs et l'adaptation psychosociale. Sur le plan du comportement sexuel, les patients présentant un TP borderline font preuve d'une promiscuité accrue, liée à l'impulsivité, et d'une plus grande orientation homosexuelle, associée à des problèmes d'identité. De manière générale, les relations intimes sont problématiques : davantage d'ennui, davantage d'évitement de la sexualité et une plus grande insatisfaction dans le cadre des relations sexuelles (Sala Cassola et al., 2008).

COMORBIDITÉS

Les comorbidités constituent un important domaine de recherche dans le cadre des troubles de la personnalité, étant donné qu'elles déterminent de manière importante la présentation clinique et l'évolution du trouble clinique associé. Les patients présentant un TP antisocial ont une prévalence à vie d'abus de substances égale à 90 %. Il est important de retenir que l'abus de substances est très fortement lié à une agressivité accrue et à une augmentation des actes violents. Le traitement de l'abus de substances est dès lors une cible importante dans le cadre du traitement des patients présentant ce trouble de la personnalité (Algul et al., 2008). Dans la population de patients souffrant d'un trouble bipolaire, on a noté une comorbidité avec un TP dans 48 % des cas (13 % cl A, 39 % cl B, 35 % cl C), et l'apparition d'un TP chez des patients bipolaires était associée à une évolution compliquée, à davantage de récives et une plus grande résistance au traitement (Mara Imuralde et al., 2008).

TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ

Le traitement des troubles de la personnalité fait appel aux interventions psychosociales, à la psychothérapie et à la pharmacothérapie.

Porr (2008) signale l'importance de la psycho-éducation et des interventions familiales chez les patients présentant un TP borderline. Étant donné que 70 % des patients se soustraient au moins épisodiquement au traitement, cela crée beaucoup de soucis et de charges au niveau du système de soins familial. Le principal objectif de la psycho-éducation est de discuter de l'acceptation de l'impact du TP Borderline sur la famille et de l'accepter. Arntz et al. (2008) présentent une étude clinique randomisée (RCT ; Schema-Focused Therapy (SFT) versus Transference Focused Therapy (TFT)) démontrant que la SFT (thérapie orientée schémas) possède une efficacité clinique et une rentabilité supérieures. Il est particulièrement intéressant de noter que l'examen complémentaire par RMNf a pu démontrer une normalisation des réponses amygdaliennes-hippocampiques aux menaces, en rapport avec une amélioration symptomatique après la SFT. Dans une étude de suivi avec la thérapie comportementale dialectique (TCD) chez des patients présentant un TP borderline, Bohus et al. (2008) montrent un effet standardisé (*effect size*) modéré à puissant et une large amélioration symptomatique, qui reste en outre stable après 9 mois et 21 mois.

Sur le plan du traitement pharmacologique, une étude contrôlée randomisée (RCT) a comparé la quétiapine et un placebo dans le traitement des patients présentant un TP borderline. Dans cette étude, la quétiapine s'est avérée efficace sur les symptômes psychotiques chez les patients présentant un TPB (Van den Broek 2008). Zanarini et al. (2008b) ont conduit une extension ouverte avec l'olanzapine de deux études en double aveugle, précédemment publiées (olanzapine par rapport au placebo) et ils ont montré dans la phase ouverte une diminution supplémentaire de la sévérité de la symptomatologie chez les patients présentant un TP borderline. Dans une étude impliquant l'ajout de topiramate à la TCD, on a observé une diminution du comportement para-suicidaire et des visites aux urgences, le traitement par topiramate entraînant surtout une diminution du comportement auto-agressif chez les patients atteints d'un TPB (Ferrer et al., 2008).

RÉFÉRENCES

Algul A. et al. Relationship of substance use disorder to aggression in male subjects with antisocial personality disorder. AEP 2008.

Arntz A. Schema-focused therapy for Borderline personality disorder: Effectiveness and cost-effectiveness, evidence from a multicenter trial. AEP 2008.

Bohus M. Effectiveness of DBT for Borderline Personality Disorder under inpatient conditions: A controlled trial and follow-up data. AEP 2008.

Boulanger et al. Impaired making-decision and empathy disorder in psychopathy. AEP 2008.

Ferrer et al. Influence of topiramate in risk behaviors reduction with borderline personality disorder patients treated by DBT. AEP 2008.

Koenigsberg H et al. Neural correlates of affective instability in borderline personality disorder. APA 2008.

Mara Iturralde et al. Comorbidity between personality disorders and bipolar disorders. AEP 2008.

Paris J et al. Trauma and psychopathology in patients with Borderline Personality Disorder and their sisters. APA 2008.

Porr V. Collaborating for change: Decreasing BPD environment stressors. Teaching families to be adjuncts to treatment by applying DBT and mentalizing techniques. AEP 2008.

Prossin A. et al. Neurochemical mechanisms of affect control dysregulation in borderline personality disorder: involvement of the endogenous opioid system. APA 2008.

Pulay A et al. Sex differences in clinical presentation and treatment utilization in Borderline Personality Disorder: Results from the Wave 2 NESARC. APA 2008.

Sala Cassola. Sexual behavior and borderline personality disorders. AEP 2008.

Soloff P. et al. Prospective predictors of suicidal behavior in borderline personality disorder. APA 2008.

Subira Alvarez et al. Facial emotional recognition in borderline personality disorder. AEP 2008.

Theo C. et al. Do different kinds of child maltreatment predict to different kinds of personality disorders? APA 2008.

van den Broek P. et al. The effect of quetiapine on psychotic-like symptoms in borderline personality disorder. A placebo-controlled trial. ECNP 2008.

Zanarini et al. (2008a). Prediction of time-to-attainment of good psychosocial functioning in Borderline patients followed prospectively for 10 years. APA 2008.

Zanarini et al. (2008b). Open label treatment in patients with Borderline Personality Disorder. AEP 2008.



CHRONOBIOLOGIE, INSOMNIE ET DÉPRESSION

Olivier Van Reeth ULB

LE SYSTÈME CIRCADIEN

La plupart de nos variables biochimiques, physiologiques et comportementales fluctuent de manière régulière au cours du nyctémère (par exemple la vigilance, la température corporelle, les sécrétions hormonales, l'excrétion électrolytique du rein, les performances psychomotrices et cognitives, etc...). Ces rythmes sont générés par une horloge biologique interne localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur. Situés de part et d'autre du troisième ventricule cérébral, ils sont localisés au-dessus du chiasma optique, par le biais duquel ils reçoivent l'information lumineuse nécessaire à leur synchronisation par les événements du monde extérieur. La nature endogène des rythmes circadiens est confirmée par leur maintien en l'absence de tout synchroniseur externe : ces rythmes se mettent alors en libre cours (« free running » en anglais) et expriment leur période propre, laquelle est souvent > 24 h (d'où le terme circadien, du latin *circa die* = autour du jour). Notre organisation circadienne nous permet d'adapter et de synchroniser nos activités aux fluctuations périodiques de l'environnement. Elle assure aussi l'organisation et la synchronisation optimale des processus biologiques au sein de notre « milieu intérieur ». Afin de remettre notre horloge interne à l'heure et d'assurer sa synchronisation par rapport au monde extérieur, nous utilisons continuellement des signaux synchroniseurs provenant du monde extérieur (signaux lumineux, contacts sociaux, activité, heures de repas, etc.).

Le système circadien exerce un contrôle très strict sur le timing et les stades du sommeil. Ce contrôle est tel que notre propension à l'éveil ou au sommeil varie de manière significative au cours du nyctémère. Cette interdépendance entre le système circadien et le sommeil a été clairement démontrée, notamment grâce à certaines expériences réalisées en laboratoire de sommeil : lorsque l'on demande à des volontaires de dormir à différents moments du jour ou de la nuit, les plus longs épisodes de sommeil débutent vers 18 h, et les plus courts en fin de nuit, malgré que ces sujets soient déjà éveillés depuis quasi 24 heures. La relation inverse entre la durée d'un épisode de veille et la durée de l'épisode de sommeil qui la suit est plus facile à comprendre lorsque l'on intègre la notion de cycle veille/sommeil au rôle récupérateur du sommeil : en allant au lit plus tard, on atteindra plus rapidement la phase de propension à l'éveil et vice versa.

DÉPRESSION ET RYTHMES BIOLOGIQUES

Il est clairement démontré que les rythmes circadiens sont modifiés dans la dépression majeure. Dans la dépression unipolaire ou bipolaire, on décrit une réduction de l'amplitude et un déphasage des rythmes circadiens de température corporelle, et de sécrétion hormonale (notamment de la mélatonine, du cortisol, et de la TSH), ainsi que d'importantes modifications du cycle veille sommeil (latence raccourcie du sommeil paradoxal, diminution du sommeil lent profond, fragmentation du sommeil, etc ...). Dans la dépression saisonnière (Seasonal Affective Disorder) on rapporte fréquemment un retard de phase du rythme de sécrétion de la mélatonine, une hypersomnie. Une modification de l'amplitude du rythme circadien de l'humeur, associée à une faible sécrétion nocturne de mélatonine se retrouve dans la dépression mélancolique.

Malgré le rôle pivot joué par le système circadien dans la dépression, l'importance d'une normalisation de ces rythmes dans l'amélioration de la dépression est encore peu exploitée d'un point de vue thérapeutique. Les traitements pharmacologiques classiques de la dépression (TCAs, SSRI, SNRI ...) ont démontré certains effets correcteurs partiels sur les anomalies circadiennes dans la dépression. Ces antidépresseurs ont cependant de nombreuses limites d'utilisation et d'efficacité, une longue latence d'action, et de nombreux effets secondaires sur le sommeil, le poids et la fonction sexuelle.

De nouvelles approches thérapeutiques de la dépression peuvent être envisagées grâce au recours grâce à la chronothérapie. Celle-ci consiste en l'utilisation d'agents pharmacologiques ou de synchroniseurs environnementaux ou comportementaux capables de modifier le fonctionnement du système circadien chez les dépressifs, de corriger leurs anomalies de sommeil et de normaliser leur humeur. Pour se faire, on dispose de techniques telles que la privation de sommeil simple ou couplée à un déplacement du cycle veille sommeil, à la luminothérapie, à la psychothérapie interpersonnelle renforçant les rythmes sociaux, ou à des agents pharmacologiques agissant sur l'horloge et sur l'humeur. Un agent tel que l'agomélatine, agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs 5HT2C a démontré une efficacité équivalente à celles des antidépresseurs classiques, un effet de resynchronisation des rythmes circadiens et du cycle veille sommeil, ainsi qu'une absence d'effets secondaires. Ces nouvelles approches, qui ciblent précisément les symptômes chronobiologiques inhérents à la dépression, représentent de nouvelles voies thérapeutiques, très prometteuses.

RÉFÉRENCES

Turek F.W., Van Reeth O. Circadian rhythms. In: Fregly M.J., Blatteis C.M., eds. Handbook of Physiology, section: Adaptation to the environment. Vol. 4, 1995: 1329-1359.

Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21 suppl 1: S25-S29.

Van Reeth O., Mennuni G., Maccari S. Implication of melatonergic and serotonergic receptors in depression: pharmacological treatment outcomes. In «A new pharmacological approach in the treatment of major depression» Elsevier, 2006, in press.

Kennedy S.H., Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; (2): 93-100.



CORRÉLATIONS NERVEUSES DE LA DISTENSION GASTRIQUE DANS LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE : LE RÔLE D'UN ANTÉCÉDENT D'ABUS

Lukas Van Oudenhove, Joris Vandenberghe, Patrick Dupont,
Brecht Geeraerts, Guy Bormans, Dominique Vanderghinste,
Koen Van Laere, Stijn Dirix, Rita Vos, Koen Demyttenaere, Jan Tack

Contexte : La nature exacte du rôle d'un antécédent d'abus sexuel ou physique dans la dyspepsie fonctionnelle (DF) n'est pas totalement comprise. **Objectif :** Étudier la relation entre un antécédent d'abus et l'activité cérébrale en cas de DF. **Méthodes :** On a pratiqué un examen cérébral par $H_2^{15}O$ -PET scan chez 25 patients souffrant de DF dans 3 conditions : pas de distension (« phase initiale »), distension gastrique provoquant une gêne (« gêne ») et distension fictive (« factice »). On a comparé l'activité cérébrale moyenne durant la phase initiale, la distension et la distension fictive ainsi que les contrastes « distension » > « phase initiale » et « factice » > « phase initiale » entre des sous-groupes ayant ($n=8$) ou non ($n=13$) un antécédent d'abus. **Résultats comportementaux :** L'antécédent d'abus était associé à des scores de sensations épigastriques plus élevés dans toutes les conditions. **Imagerie :** On a trouvé

une activité plus élevée au niveau des amygdales dans toutes les conditions dans le sous-groupe non abusé par rapport au sous-groupe abusé. La comparaison du contraste « distension » > « phase initiale » entre les deux groupes a indiqué les différences suivantes. Dans le groupe abusé, on n'a trouvé aucune désactivation des amygdales durant la distension, contrairement au groupe non abusé et aux données préalables obtenues chez des volontaires en bonne santé. De plus, dans le groupe abusé, l'insula était désactivée durant la distension par rapport à la phase initiale, tandis qu'on a trouvé une activation à la fois chez les patients non abusés et les volontaires en bonne santé. **Conclusion :** Dans la DF, l'antécédent d'abus est associé à des anomalies au niveau des réponses de modulation à la douleur et des réponses cérébrales intéroceptives.



CONFIRMATION OF GXE INTERACTION BETWEEN POLYMORPHISMS IN THE COMT GENE AND ADOLESCENT-ONSET CANNABIS USE IN A LARGE SAMPLE OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Ruud Van Winkel UPC KU Leuven

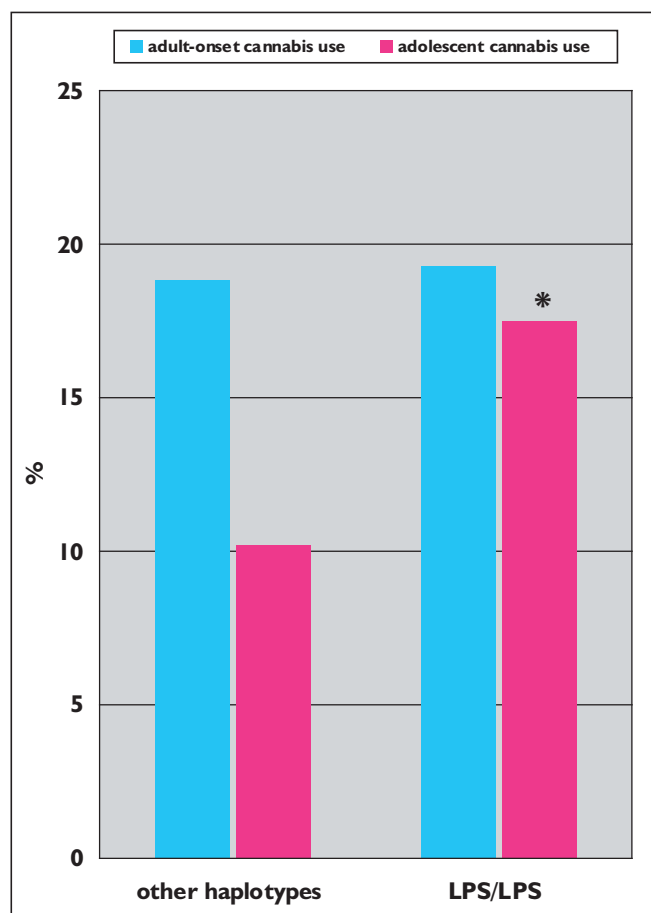
Le gène qui code pour la catéchol O-méthyltransférase (COMT) est généralement considéré comme un important gène candidat de la psychose du fait que l'enzyme codée par ce gène est impliquée dans la dégradation de la dopamine, plus particulièrement au niveau du cortex préfrontal. Ce gène est également porteur d'un polymorphisme fonctionnel au niveau du codon 158 (COMT^{Val158Met}) ; les personnes qui possèdent un génotype Val/Val ont une activité enzymatique 40 % supérieure aux personnes avec un génotype Met/Met (Chen et al., 2004).

Deux méta-analyses ont toutefois démontré la quasi-absence de preuves d'association entre la COMT^{Val158Met} et la schizophrénie (Fan et al., 2005 ; Munafo et al., 2005). Ce manque de lien direct a suscité des études récentes se focalisant sur les interactions entre gènes et environnement, suggérant que l'influence d'un polymorphisme ne devient évidente qu'en présence d'une interaction avec un facteur environnemental. Il a ainsi pu être démontré que les personnes avec un génotype Val/Val qui ont commencé à consommer du cannabis à l'adolescence ont une probabilité accrue de développer un trouble schizophrénique, ce qui n'était pas le cas pour les personnes avec un génotype Val/Val ne consommant pas de cannabis (Caspi et al., 2005).

Nos travaux ont visé à confirmer les résultats de Caspi et à les étendre à l'interaction entre haplotypes du gène COMT et consommation de cannabis. Les haplotypes sont des combinaisons de polymorphismes habituellement hérités ensemble. Au sein du gène COMT, trois haplotypes fréquents ont été décrits, lesquels ont également été associés avec la sensibilité à la douleur. Ils ont dès lors été nommés Low Pain Sensitivity haplotype (LPS), Average Pain Sensitivity haplotype (APS) et High Pain Sensitivity haplotype (HPS). Les haplotypes LPS et HPS contiennent tous deux l'allèle Val au niveau du codon 158, mais leur activité enzymatique diffère de façon fondamentale. L'haplotype LPS génère une protéine qui dégrade la dopamine 18 fois plus rapidement que l'haplotype HPS. Aussi, notre hypothèse était que l'haplotype avec l'activité enzymatique la plus élevée augmente la probabilité de psychose en fonction de la consommation de cannabis durant l'adolescence.

Cette hypothèse a été testée selon le mode 'case-only design'. Cela signifie que, si l'on découvre que, dans un groupe, les patients avec le génotype de vulnérabilité (dans le cas présent, l'haplotype LPS) ont une probabilité accrue d'être exposés à un facteur causal environnemental (dans le cas présent, la consommation de cannabis à l'adolescence), cela constitue une preuve qu'il existe une interaction entre ce génotype de vulnérabilité et le facteur environnemental. Dans un groupe de 587 patients psychotiques, nous avons mis en évidence que la consommation de cannabis durant l'adolescence est presque deux fois plus fréquente chez les personnes ayant deux copies de l'haplotype LPS que chez les personnes ayant d'autres génotypes (OR=1,86, p=0,06) et que cet effet était

Figure 1



spécifiquement lié à la consommation de cannabis durant l'adolescence (figure 1). Cela confirme les travaux antérieurs de Caspi et suggère donc que le cannabis, lorsqu'il est consommé pendant l'adolescence, perturbe certains processus de développement au niveau du cerveau chez les personnes ayant

une prédisposition génétique menant à des taux plus faibles de dopamine au niveau du cortex préfrontal (suite à une activité accrue de la COMT). Nos travaux contribuent aussi à mieux comprendre la genèse de la psychose et la place qu'occupe la consommation de cannabis dans ce processus.

BIBLIOGRAFIE

Chen J. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75, 807-21 (2004).

Fan J.B. et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry* 57, 139-44 (2005).

Munafò M.R., Bowes L., Clark T.G., Flint J. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry* 10, 765-70 (2005).

Caspi A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57, 1117-27 (2005).



Seroquel
quetiapine

Affections gastro-intestinales Fréquent : bouche sèche, constipation, dyspepsie **Affections hépatobiliaires** Rare : jaunisse ⁶ Très rare : hépatite ⁶ **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très rare : angioedème ⁶, syndrome de Stevens-Johnson ⁶ **Affections des organes de reproduction et du sein** Rare : priapisme **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : légère asthénie, œdème périphérique Rare : syndrome malin des neuroleptiques ¹ **Investigations** Fréquent : gain pondéral, élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ³, diminution du nombre de neutrophiles, élévation des taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques ⁷ Peu fréquent : élévation de taux de gamma-GT ³, élévation des taux sériques de triglycérides (non à jeun), élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL) 1. Voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. 2. De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec l'administration continue de SEROQUEL. 3. Des élévations asymptomatiques des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des γ -GT ont été observées chez quelques patients traités par SEROQUEL. Ces élévations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par SEROQUEL. 4. Comme avec d'autres antipsychotiques à action α 1-adréno-bloquante, SEROQUEL peut souvent provoquer de l'hypotension orthostatique associée à des vertiges, de la tachycardie et des syncopes chez quelques patients, surtout pendant la période initiale, dans la phase d'adaptation des doses (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 5. Une aggravation d'un diabète pré-existant a été très rarement signalée. 6. Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables s'est effectué sur base des données postérieures à la commercialisation. 7. Des taux de glucose sanguin à jeun ≥ 126 mg/dl ou des taux de glucose sanguin non à jeun ≥ 200 mg/dl, au moins à un moment précis. On a très rarement rapporté des cas d'allongement de QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexplicable, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes après l'utilisation de neuroleptiques, et ces effets sont considérés comme des effets de classe. Un traitement par SEROQUEL a été associé avec de faibles diminutions liées à la dose au niveau des hormones thyroïdiennes particulièrement la T_4 totale et la T_4 libre. La réduction de la T_4 totale et de la T_4 libre était maximale dans les 2 à 4 premières semaines de traitement par SEROQUEL, sans entraîner de réduction ultérieure au cours du traitement prolongé. Dans pratiquement tous les cas, l'arrêt du traitement par SEROQUEL a permis la réversibilité de ces effets sur la T_4 totale et la T_4 libre, indépendamment de la durée du traitement. De faibles diminutions de la T_3 totale et de la T_3 réversible ont été observées uniquement pour des doses plus fortes. Les taux de TBG ("thyroxin binding globulin") étaient inchangés et on n'a observé en général aucune augmentation réciproque de la thyrotropine ("thyroid stimulating hormone, TSH"). Rien n'indique que SEROQUEL induise un hypothyroïdisme cliniquement significatif. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** NV AstraZeneca SA, Rue Egide Van Ophem 110, B-1180 Bruxelles, Belgique Tél. +32 (0)2/370 48 11 **6. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SEROQUEL 25 mg, comprimés pelliculés BE210357 SEROQUEL 100 mg, comprimés pelliculés BE210366 SEROQUEL 200 mg, comprimés pelliculés BE210375 SEROQUEL 300 mg, comprimés pelliculés BE228907 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE A.** Date de mise à jour du texte : décembre 2007. **B.** Date de l'approbation du texte : 10/2008.

3757/12-08

AstraZeneca
NEUROSCIENCE

 **Seroquel**
quetiapine

DANS LA SCHIZOPHRENIE

**PRESCRIVEZ SEROQUEL
DES LE PREMIER JOUR**

