

Sous la direction de Florence Thibaut

# Apport des neurosciences à la psychiatrie clinique



## **Apport des neurosciences à la psychiatrie clinique**

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Sous la direction de Florence Thibaut

# **Apport des neurosciences à la psychiatrie clinique**

 Springer

## **Florence Thibaut**

APHP – Hôpital Cochin  
Service de psychiatrie adultes  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques  
75679 Paris Cedex 14  
florence.thibaut@cch.aphp.fr

ISBN 978-2-8178-0504-7 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2014

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun. La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Mise en page et maquette de couverture : Nadia Ouddane / zoedesign@free.fr  
Photos de couverture : Pierre Mazeau

# Sommaire

## **Introduction**

F. Thibaut ..... 1

## **Chapitre 1. – L’apport de la génétique à la psychiatrie**

F. Thibaut ..... 5

## **Chapitre 2. – Intérêt de la pharmacogénétique en psychiatrie**

N. Ramoz, G. Voegeli et P. Gorwood ..... 35

## **Chapitre 3. – Apport de la neuro-imagerie dans le diagnostic**

G. Barbalat et N. Franck ..... 55

## **Chapitre 4. – Apport de la neuro-immunologie en psychiatrie**

F. Duarte Garcia ..... 69

## **Chapitre 5. – Apport des modèles animaux comportementaux en psychiatrie : exemples des modèles d’anxiété**

M. Bourin ..... 81

## **Chapitre 6. – Qu’apporte la TMS aux neurosciences ?**

E. Haffen, D. Szekely ..... 107

## **Chapitre 7. – La stimulation du nerf vague (SNV). Une méthode de neuro modulation pour les dépressions résistantes ?**

T. Fovet, M. Bubrovsky, E. Poulet ..... 141

## **Chapitre 8. – Stimulation cérébrale profonde, neuro-imagerie et applications thérapeutiques en psychiatrie**

B. Millet, F. Le Jeune, M. Vérin, J.-M. Batail, G. Robert, D. Drapier et N. Jaafari ..... 159

## **Chapitre 9. – Psychopharmacologie : quels seront les médicaments psychotropes de demain ?**

M. Bourin ..... 173

## **Chapitre 10. – Apport des neurosciences en pratique clinique : exemple de l’autisme**

F. Bonnet-Brilhault, M. Gomot et F. Laumonnier ..... 185

## **Chapitre 11. – Intérêt des marqueurs biologiques dans l’approche psychiatrique de la maladie d’Alzheimer**

M. Benoit et P. H. Robert ..... 201

## **Chapitre 12. – L’apport des centres experts en psychiatrie**

C. Henry, C. Boudebessé et B. Etain ..... 217

# Introduction

**F. THIBAUT**

Les progrès considérables réalisés dans le domaine des neurosciences depuis la fin des années 1980, tant en génétique, qu'en biologie moléculaire, en neuro-imagerie ou en sciences cognitives, permettent d'envisager, dans un futur proche, des retombées importantes pour les patients en termes de diagnostic des maladies psychiatriques et de prise en charge.

En effet, une meilleure compréhension des circuits neuronaux et des mécanismes moléculaires impliqués dans des processus complexes, comme la pensée, les émotions ou encore la motivation ainsi que l'analyse des dysfonctionnements de ces circuits, permettront de contribuer à un diagnostic plus précis des maladies mentales. Jusqu'alors, les diagnostics psychiatriques reposent sur une analyse subjective des symptômes et aucun marqueur objectif ne permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. En outre, les facteurs génétiques identifiés récemment sont, pour un certain nombre d'entre eux, communs à différentes maladies comme le retard mental, l'autisme, la schizophrénie, le trouble bipolaire, voire même certaines démences, remettant ainsi en cause l'usage de la catégorisation diagnostique actuelle des troubles mentaux.

Durant les dernières décennies, les données d'imagerie cérébrale ont ouvert le champ de nouvelles conceptions dans les maladies psychiatriques. Il est maintenant largement admis que l'autisme est un trouble précoce du développement et du fonctionnement cérébral qui va se traduire cliniquement dès la petite enfance par des perturbations de la communication et des interactions sociales. La neuro-imagerie a également motivé et influencé un certain nombre de nouvelles approches thérapeutiques. L'association d'activations du cortex auditif primaire à la présence d'hallucinations auditives s'est accompagnée d'essais fructueux de traitements par la stimulation magnétique transcrânienne centrée sur le lobe temporal. Dans le domaine des troubles dépressifs, des diminutions de volume et de métabolisme dans le cortex préfrontal médian ont

## **F. Thibaut** (✉)

Service de psychiatrie-addictologie  
Groupe Hospitalier Cochin-Site Tarnier  
Université Paris Descartes  
INSERM U 894  
florence.thibaut@cch.aphp.fr

été observées. Cette région cérébrale a fait l'objet d'une étude de stimulation cérébrale profonde chez des patients dépressifs résistants au traitement médicamenteux. En revanche, à l'heure actuelle, il n'est pas possible d'associer à une maladie psychiatrique particulière des signes spécifiques en neuro-imagerie afin de définir les lésions cérébrales reliées à l'état psychique d'un individu donné. Cependant l'imagerie cérébrale permet d'aider à la compréhension des mécanismes d'action des traitements utilisés qu'ils soient psychologiques, pharmacologiques ou physiques.

Les hypothèses classiques dopaminergiques et sérotoninergiques devront progressivement céder leur place à de nouvelles pistes de recherche dans le domaine de la psychopharmacologie pour découvrir de nouveaux médicaments dont les mécanismes d'action plus ciblés seront associés à moins d'effets secondaires pour le patient. Une grande variabilité interindividuelle existe actuellement dans la réponse aux traitements pharmacologiques ainsi que dans l'apparition d'effets secondaires potentiels. Un délai d'action prolongé ou une réponse incomplète au traitement sont autant d'éléments qui ne font que prolonger inutilement la souffrance du patient confronté à sa maladie et accroître le risque de mortalité, en particulier le risque de suicide dans les pathologies dépressives. Les études de pharmacogénétique permettront, dans un futur proche, à l'instar de ce qui est déjà pratiqué dans d'autres domaines de la médecine, comme la cancérologie, une approche individualisée du traitement grâce à l'analyse des variations des gènes codant des protéines impliquées dans la neurotransmission ou dans le métabolisme des médicaments prescrits. L'utilisation de la pharmacogénétique en pratique clinique permettra ainsi d'accroître l'efficacité d'un traitement et d'optimiser le dosage pour un patient donné tout en réduisant le risque d'effets secondaires. De l'optimisation du rapport bénéfice/risque dépend l'alliance thérapeutique mais aussi l'observance du patient vis-à-vis de son traitement. Par ailleurs, le couplage de la pharmacogénétique aux autres approches de recherche (neuro-imagerie, électrophysiologie, sciences neurocognitives, protéomique) est fortement attendu, facilitant le repérage des gènes impliqués en utilisant des mesures plus directes de leur impact.

Depuis quelques années, apparaissent de nouvelles techniques thérapeutiques non médicamenteuses telles que la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS), la neuromodulation ou stimulation cérébrale profonde (DBS) et la stimulation du nerf vague (VNS). Ces techniques physiques prennent peu à peu leur place et pourraient constituer des alternatives intéressantes pour des patients sévèrement handicapés par leur pathologie. Leur utilisation s'appuie à la fois sur des approches empiriques comme l'observation d'effets sur l'humeur ou les hallucinations dans le cadre d'utilisations non-psychiatriques et sur des approches physiopathologiques essayant de faire le lien entre les hypothèses étiopathogéniques et les mécanismes d'actions de ces méthodes.

En outre, et surtout dans le domaine des maladies mentales, les liens entre les neurosciences fondamentales et l'environnement socioculturel sont l'objet de plus en plus d'études. Le cerveau est en effet soumis à l'influence permanente de multiples facteurs environnementaux qui vont interagir avec le génome du sujet pour le rendre plus ou moins vulnérable à certaines situations environnementales, voire même favoriser le déclenchement de certaines maladies psychiatriques. Ainsi, des modifications du génome appelées épigénétiques, elles-mêmes sous l'influence de facteurs environnementaux comme le stress ou des événements de vie survenus dans l'enfance (violences etc.), sont importantes à prendre en compte dans la compréhension de maladies aussi complexes que les maladies mentales. L'existence de traitements capables de les modifier est une piste de recherche très intéressante dans la réversibilité de certaines influences environnementales sur le génome.

Malgré de traditionnelles difficultés pour accepter les modèles animaux de pathologies psychiatriques reposant sur le fait qu'il n'y a aucune preuve que ce qui se produit dans le cerveau de l'animal est équivalent à ce qui se produit dans le cerveau d'un être humain, ces modèles sont devenus un outil inestimable pour l'analyse des multiples causes génétiques, environnementales ou pharmacologiques de symptômes similaires à ceux des patients. Certains exemples de modèles animaux seront abordés dans cet ouvrage.

*L'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)<sup>1</sup> ; société nationale française de psychiatrie biologique, qui a pour but de promouvoir la recherche dans le domaine de la psychiatrie et de favoriser les contacts entre les psychiatres cliniciens et les chercheurs fondamentaux en neurosciences. Elle joue ainsi un rôle essentiel en France dans la diffusion des connaissances auprès des psychiatres et dans l'aide à la recherche en psychiatrie. L'AFPBN est elle-même membre de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*<sup>2</sup> qui fédère au plan international l'ensemble des sociétés nationales de psychiatrie biologique permettant ainsi d'établir des réseaux internationaux afin de promouvoir la recherche et la formation des psychiatres en psychiatrie biologique.*

Dans une première partie de l'ouvrage, nous aborderons la recherche fondamentale en neurosciences en sélectionnant les résultats qui nous ont semblés pertinents pour leur contribution à une meilleure compréhension des maladies psychiatriques ou de l'efficacité et de la tolérance des thérapeutiques, tant dans le champ de la génétique, que de la neuro-imagerie, ou de l'étude des phénomènes immunologiques. Enfin, nous verrons comment les modèles animaux peuvent nous aider dans la modélisation des maladies psychiatriques.

1 [www.afpbn.fr](http://www.afpbn.fr)

2 [www.wfsbp.org](http://www.wfsbp.org)

Dans une deuxième partie de l'ouvrage, nous prendrons quelques exemples de nouvelles techniques de traitement des maladies psychiatriques (stimulation magnétique transcrânienne, stimulation du nerf vague ou encore stimulation cérébrale profonde) ou de nouvelles pistes dans la recherche de médicaments, directement issus de la recherche en neurosciences.

Dans une troisième partie, et pour illustrer les avancées des neurosciences dans le domaine de la psychiatrie clinique, nous prendrons l'exemple de l'autisme et de la maladie d'Alzheimer afin de montrer comment les données récentes obtenues en neurosciences ont contribué de manière significative à la compréhension des ces troubles et à leur prise en charge tout en réduisant significativement la stigmatisation des ces maladies.

Enfin, nous terminerons cet ouvrage en décrivant les centres experts qui ont fait leur apparition en psychiatrie au cours de ces dernières années, sur le modèle des centres de lutte contre le cancer ou des centres mémoires. Leur rôle est de guider les cliniciens dans l'évaluation et la prise en charge de pathologies complexes comme l'autisme, le trouble bipolaire ou encore la schizophrénie et de contribuer à la diffusion de soins thérapeutiques innovants.

## Introduction

Les maladies psychiatriques sont des maladies complexes multifactorielles et polygéniques c'est-à-dire faisant intervenir plusieurs gènes dont les effets se combinent entre eux et avec des facteurs environnementaux.

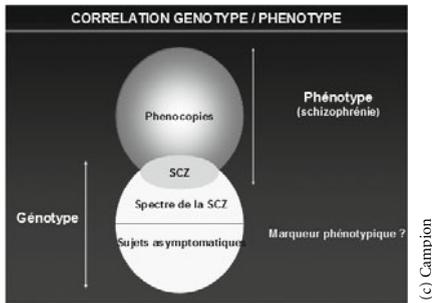
Cette notion de maladie polygénique et multifactorielle fait ainsi référence à un seuil au-delà duquel apparaîtraient les symptômes de la maladie, ce qui sous-tend l'hypothèse d'un continuum entre « normalité » et trouble mental. Bien que les études de concentration familiale et celles portant sur les jumeaux ou les enfants adoptés suggèrent fortement une héritabilité importante dans un certain nombre de maladies comme l'autisme, qui sera abordé dans un autre chapitre, la schizophrénie (hérité de 63-85 %), le trouble bipolaire (hérité de 80-90 %) ou encore les addictions (hérité de 39 % pour les hallucinogènes et 72 % pour la cocaïne), la nature et le nombre de ces facteurs génétiques demeurent encore mal connus. Pourtant, dans des maladies comme la schizophrénie, il n'existe que de très rares familles comportant de multiples cas de schizophrénie et les formes familiales représentent seulement 10 % de l'ensemble des cas.

Dans l'exemple de la schizophrénie, de nombreux facteurs environnementaux tels que l'immigration, l'usage de cannabis au début de l'adolescence, une enfance en milieu urbain, le sexe masculin, des facteurs périnataux associés à une hypoxie à la naissance, une infection ou une malnutrition chez la mère au cours de la grossesse, la survenue d'un traumatisme crânien dans la première enfance ont été incriminés [1].

Un des principaux problèmes auxquels se heurtent les études génétiques est la mauvaise corrélation entre le phénotype, tel qu'il est défini par les classifications psychiatriques actuelles, et le génotype que l'on cherche à identifier (fig.1).

### F. Thibaut (✉)

Service de psychiatrie-addictologie  
Groupe Hospitalier Cochin-Site Tarnier  
Université Paris Descartes  
INSERM U 894  
florence.thibaut@cch.aphp.fr



**Fig.1** – Corrélation génotype/phénotype dans l'exemple de la schizophrénie (SCZ) (d'après D. Campion dans l'ouvrage [2]).

## Des catégories cliniques imprécises

En effet, en pratique clinique comme dans les études, l'approche dimensionnelle des maladies mentales paraît plus pertinente que l'approche classique catégorielle, d'origine Kraepelinienne, distinguant en particulier le trouble bipolaire et la schizophrénie comme deux entités cliniques totalement distinctes. Or, des études de génétique de plus en plus nombreuses nous montrent que ces deux maladies partagent de nombreux facteurs génétiques de susceptibilité communs. Dans les maladies polygéniques et multifactorielles, l'hypothèse d'une continuité entre le normal et le pathologique introduit la notion de seuil de vulnérabilité au-delà duquel des symptômes de plus en plus importants et nombreux apparaissent jusqu'à constituer le tableau complet de la maladie définissant ainsi la notion de spectre d'une maladie puis celle de maladie constituée.

Dans la schizophrénie, divers troubles ont ainsi été regroupés sous le terme de « spectre » de la schizophrénie. Les troubles de la personnalité du cluster A décrits dans la version révisée du DSM IV (personnalité schizotypique, personnalité schizoïde), ainsi que le trouble schizophréniforme et le trouble schizoaffectif font ainsi partie du spectre de la schizophrénie. Les troubles bipolaires ont également été intégrés par certains auteurs au spectre de la schizophrénie, du fait de leurs facteurs de risque communs, de leur similitude pour certains symptômes et de l'existence d'une cotransmission des troubles bipolaires et de la schizophrénie au sein de certaines familles [3]. En outre, un diagnostic de schizophrénie pourrait évoluer en diagnostic de trouble bipolaire dans environ 15 % des cas [4].

Ainsi, dans l'approche dimensionnelle, il existerait un continuum entre les « psychoses affectives » et les « psychoses non-affectives » [3].

Toutefois, la détermination de catégories cliniques plus restreintes mais homogènes reste une stratégie importante pour les études génétiques. Il est possible dans certains cas de faire correspondre à des syndromes cliniques

particuliers des anomalies biologiques mesurables. Par exemple, le syndrome de Fregoli ou délire des sosies, correspond à une altération cognitive particulière avec un trouble de l'attribution de l'identité des gens rencontrés par le patient, qui ne présente pas par ailleurs de dysfonction de la reconnaissance des visages. Toutefois, ces syndromes sont rares et ne permettent pas de réaliser des études avec de grands échantillons de patients [5].

---

## **Les études de concentration familiale, les études de jumeaux et les études d'adoption**

On parle de concentration ou encore d'agrégation familiale lorsque, dans la famille d'un sujet atteint d'une maladie, il existe une augmentation de la prévalence de cette maladie, comparativement à la population générale ou à des apparentés de sujets témoins sains. Dans le cas de maladies mentales comme la schizophrénie, le trouble bipolaire et les addictions, il existe une agrégation familiale [2, 6-8].

Si l'on considère l'exemple de la schizophrénie dans le monde, la prévalence de cette maladie est comprise entre 0,14 et 0,46 %. Cependant des facteurs de variation peuvent intervenir dans certaines régions lorsqu'il existe des isolats de populations (par exemple, en Finlande pour des raisons géographiques ou dans certaines communautés culturelles isolées), selon le degré d'urbanisation et d'industrialisation du pays (le pronostic de la schizophrénie serait meilleur dans les pays en voie de développement) et enfin selon le sexe (le début de la maladie serait plus précoce et le pronostic moins bon chez les hommes jeunes). Si un sujet a un parent du premier degré (par exemple, un père ou un frère) atteint de schizophrénie, le risque qu'il soit lui-même atteint varie de 6 à 13 %. Si un sujet a un jumeau homozygote schizophrène ou si ses deux parents sont atteints, le risque que le sujet développe une schizophrénie est d'environ 50 %. Le risque diminue cependant très rapidement lorsqu'on s'intéresse aux apparentés de 2<sup>e</sup> degré.

Les études d'agrégation familiale sont un premier indice d'une influence génétique dans la genèse d'un trouble, cependant elles ne permettent pas de distinguer l'influence des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, les membres d'une même famille partagent en effet certains facteurs environnementaux.

Les études de jumeaux et de leur descendance permettent d'aider à distinguer l'influence des facteurs génétiques de l'influence environnementale dans le cadre d'une maladie. Le principe de ces études repose sur la comparaison du taux de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes (MZ)

en comparaison avec les jumeaux dizygotes, avec l'hypothèse que les jumeaux MZ et DZ partagent les mêmes facteurs environnementaux. Dans le cas d'une maladie strictement génétique, le taux de concordance clinique devrait être égal à 100 % chez les jumeaux homozygotes puisque leur patrimoine génétique est quasiment identique. Au contraire, dans le cas d'une maladie d'origine strictement environnementale, le taux de concordance observé chez les jumeaux MZ ne devrait pas être supérieur à celui observé chez les jumeaux DZ [9]. Dans la schizophrénie, les études de jumeaux montrent que la concordance intrapaire chez les jumeaux MZ est comprise entre 41 et 65 % comparativement à 0 à 28 % chez les jumeaux DZ. Gottesman [10] en 1989, s'est intéressé à la descendance des jumeaux MZ comparativement aux DZ. Chez les jumeaux MZ le risque de schizophrénie dans leur descendance est identique que le parent soit ou non schizophrène (17 %), ce qui veut dire que les deux jumeaux MZ transmettent de la même manière la maladie même s'ils ne l'expriment pas cliniquement. Chez les jumeaux DZ, le risque de schizophrénie diffère notablement chez leurs enfants selon que le parent est schizophrène ou non (17 vs 2 %).

Dans la schizophrénie, environ 63 à 85 % de la variance serait déterminée par des facteurs génétiques, et 15 à 37 % de la variance restante serait sous l'influence de facteurs environnementaux.

Toutefois, les études des jumeaux ont des limites. En effet, l'environnement intra-utérin est souvent plus perturbé chez les jumeaux MZ comparativement aux jumeaux DZ, ce qui peut entraîner une croissance fœtale de moins bonne qualité ainsi qu'une mortalité périnatale plus élevée chez les jumeaux MZ. Dans les maladies mentales comme la schizophrénie, où l'environnement prénatal peut avoir une influence dans le déterminisme de la maladie, un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux MZ pourrait être expliqué, en partie, par des conditions prénatales plus défavorables [2].

Les études d'adoption tentent de distinguer l'influence des facteurs génétiques et périnataux de l'influence des facteurs environnementaux. On étudie ainsi le statut (malade ou non-malade) des parents biologiques d'enfants adoptés selon que les enfants sont ou non schizophrènes ou, au contraire, à partir de parents biologiques schizophrènes ou non dont les enfants ont été adoptés, on va s'intéresser au statut, schizophrène ou non, de leurs enfants adoptés à la naissance. Le risque de développer la maladie est multiplié par six à dix chez les enfants adoptés dont les parents biologiques sont schizophrènes ou chez les parents biologiques d'un enfant adopté schizophrène respectivement. Chez les sujets élevés par un parent adoptif psychotique, le risque de développer une schizophrénie est faible. Toutefois, il semblerait que les sujets, prédisposés génétiquement à la schizophrénie et élevés par des parents adoptifs atteints d'une pathologie mentale, aient un risque plus élevé de développer une schizophrénie avec une symptomatologie plus sévère [6]. Il faut souligner que les études d'adoption,

qui sont des études rétrospectives, reposent sur l'analyse de données parfois incomplètes concernant les parents adoptifs et les parents biologiques. Il existe également des biais de sélection pour les enfants adoptés : les enfants avec un handicap précoce sont plus difficilement adoptés et enfin, les difficultés de vie précédant l'adoption ne sont pas toujours prises en compte dans ces études [2].

Ainsi, il a été montré qu'il existe une composante génétique nette à l'origine de certaines maladies mentales comme la schizophrénie. L'héritabilité, évaluée grâce aux études de jumeaux et d'adoption, correspond à la proportion des différences entre les individus, expliquée par des facteurs génétiques [9]. Elle est estimée en décomposant les diverses sources de ressemblance familiale. Cela ne correspond pas à une mesure directe du risque chez les apparentés de personnes atteintes du trouble. Par exemple, le risque de développer un trouble bipolaire chez les apparentés de premier degré d'un patient bipolaire est de 10 %, mais l'hérédité du trouble bipolaire est estimée à 80 %. Il en est de même pour la schizophrénie pour laquelle l'hérédité serait comprise entre 60 et 85 % [2]. L'hérédité de la dépendance à l'alcool a été évaluée entre 50 et 60 % [11]. Les facteurs génétiques pourraient influencer les différentes étapes du processus dans les comportements addictifs, de l'initiation au comportement addictif, à l'addiction elle-même [12] en faisant intervenir plusieurs déterminants génétiques (gènes du métabolisme des substances consommées ou gènes des récepteurs de ces substances comme celui de la nicotine, gènes des récepteurs ou transporteurs dopaminergiques ou sérotoninergiques) et des facteurs environnementaux (l'influence du milieu familial dans l'enfance, puis des pairs, est en effet déterminante).

---

## Les études génétiques classiques et leurs limites

### Études de liaison

L'analyse de liaison (ou *linkage*) cherche à étudier les relations existant entre un phénotype donné et la transmission de régions chromosomiques au sein de familles. On calcule alors un *Logarithm of the odds*, communément appelé *Lod score*, qui est le taux de recombinaison entre un locus maladie et un locus marqueur en calculant le rapport des logarithmes sous l'hypothèse de l'existence d'une liaison et de l'hypothèse nulle (absence de liaison). Le *Lod score* est théoriquement considéré comme positif s'il est supérieur à 3 c'est-à-dire s'il y a mille fois plus de chances que la liaison existe plutôt qu'elle n'existe pas. Ce type d'analyse a été développé à l'origine pour l'étude des maladies monogéniques. Ces études de liaison peuvent être conduites à partir du génome entier (*genomewide* ou GWAS) ou au contraire en se concentrant sur des gènes considé-

rés comme candidats du fait de leur implication supposée dans l'étiopathogénie de la maladie étudiée. Dans ce dernier type d'approche, des gènes impliqués dans des circuits neurobiologiques altérés dans certains troubles mentaux sont analysés à la recherche de variants, si possible, fonctionnels. La plupart des variants ainsi identifiés sont des *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Parmi ces polymorphismes, les plus communément décrits sont des mutations qui sont survenues il y a plusieurs milliers de générations puis se sont répandues au sein des populations par l'effet du hasard ou sous l'effet de la sélection naturelle des populations [13]. Lorsqu'une autre mutation de type polymorphisme est apparue à proximité immédiate d'un polymorphisme existant, les deux variants sont, dans la plupart des cas, transmis ensemble chez les mêmes descendants au fil des générations successives. Il s'agit alors d'un déséquilibre de liaison, c'est-à-dire de l'association de deux allèles non due au hasard.

Dans des maladies comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire, les études de *linkage* ont conduit à incriminer la plupart des régions chromosomiques et des milliers de gènes, cependant les valeurs de *Lod scores* restent le plus souvent modestes ( $< 1,5$ ). Dans la plupart des cas, les études initiales positives n'ont même pas pu être répliquées.

Les études de liaison posent en effet un certain nombre de problèmes méthodologiques en psychiatrie pour plusieurs raisons liées à :

- l'incertitude quant au statut, malade ou non-malade, des apparentés (en particulier en l'absence de marqueur biologique) ;
- l'hétérogénéité génétique importante des troubles mentaux ;
- la pénétrance incomplète des génotypes de susceptibilité (le génotype interagit avec l'environnement, tant biologique que psychosocial, pour aboutir à un phénotype clinique qui répond tantôt aux critères diagnostiques requis pour une maladie donnée, tantôt à un état subsyndromique ou encore à une absence de symptômes) ;
- la prévalence des phénocopies est inconnue (le sujet atteint de phénocopie présente tous les symptômes de la maladie indépendamment des gènes d'intérêt) ;
- une mauvaise spécification du modèle génétique qui peut fausser les résultats de l'analyse génétique ;
- enfin, il existe très peu de grandes familles comportant de nombreux sujets atteints par un trouble mental contrairement à ce qui est observé dans les maladies monogéniques. Dans des maladies sévères comme la schizophrénie, les variants génétiques qui pourraient contribuer à l'apparition d'une schizophrénie pourraient également altérer la fertilité et ainsi diminuer le nombre de familles à hérédité mendélienne [14].

Plus récemment, certaines études de liaison dites non-paramétriques ont porté, non pas sur des familles de patients, mais simplement sur leurs fratries permet-

tant ainsi de s'affranchir de certaines difficultés méthodologiques rencontrées lors de l'analyse des familles comme l'estimation de la pénétrance de la maladie étudiée. On étudie alors des paires de germains (ASP) considérant que les frères et sœurs héritent le plus souvent d'une même région chromosomique parentale. Cependant, ce type de méthode a ses propres limites et est surtout intéressante dans des conditions d'hétérogénéité modérée de la maladie. Un grand nombre de paires doit ainsi être analysé avant d'aboutir à des résultats fiables et reproductibles.

## Études d'association

Dans les maladies complexes comme les maladies psychiatriques, le manque de puissance des analyses de liaison pour détecter des gènes dont l'effet est modeste a conduit la plupart des généticiens à préférer les analyses d'association. Leur principe est basé sur l'hypothèse que certaines maladies seraient associées à des variants communément rencontrés dans les populations et ayant chacun un faible effet mais interagissant entre eux. Les allèles de susceptibilité à ces maladies seraient alors présents chez de nombreux individus non-apparentés dans la population générale.

Les études de type cas-témoins consistent à rechercher une association entre un variant allélique en comparant une population de patients non apparentés et une population de sujets témoins (sans trouble psychiatrique) originaires de la même région géographique. Cette condition préalable permet d'éviter tout biais lié à des différences dans la fréquence des polymorphismes liées à l'ethnie ou à l'origine géographique des populations (dont les fréquences observées des polymorphismes peuvent varier indépendamment de toute maladie).

Des études d'association portant sur des familles de type *Transmission Disequilibrium Test* ou TDT (certains allèles sont préférentiellement transmis entre parents et enfants atteints) exposent moins aux difficultés méthodologiques liées à l'appariement géographique et ethnique des populations étudiées.

Toutefois, les études d'association, qu'elles portent sur des gènes candidats ou sur le génome entier (GWAS faisant appel à des *Single Nucleotide Polymorphisms* multiples localisés tout au long du génome) ont abouti à des faux positifs ou à des faux négatifs simplement liés à l'utilisation de tests statistiques multiples ou encore à la présence d'un déséquilibre de liaison. En outre, l'hétérogénéité des tests statistiques utilisés, la variabilité des phénotypes cliniques, des polymorphismes ou encore des haplotypes étudiés rendent la comparaison entre les études souvent difficile. Finalement, les études négatives ne sont en général pas publiées.

Certaines études ont par exemple rapporté des études d'association négatives lorsque la maladie elle-même est considérée alors que des associations positives ont été rapportées avec la même maladie lorsque les mêmes patients sont

regroupés selon certaines caractéristiques démographiques telles que l'âge, le sexe, ou selon certains symptômes.

Dans les études d'association faisant appel à des variants communément observés, la population étudiée doit être de grande taille pour atteindre le niveau de significativité nécessaire mais leur puissance reste malgré tout modeste. En effet, comparativement aux populations analysées dans les études GWAS pour identifier des facteurs génétiques de l'indice de masse corporelle (250 000 sujets, 42 loci identifiés) ou de la taille (180 000 sujets, 180 loci), la taille des échantillons de populations de schizophrènes étudiés est modeste[15].

Ioannidis, et al. [16] et DeLisi et Faraone [17] ont publié une liste de recommandations utiles pour réaliser des études d'association dans les maladies complexes comme les maladies psychiatriques comportant une grande hétérogénéité génétique.

Le recours au séquençage de l'ADN permet d'identifier des délétions, des insertions ou la présence de répétitions de séquences qui sont plus difficiles à identifier avec la technique des SNPs actuellement utilisée. Cependant la masse de données générées par le séquençage de l'ADN pose des problèmes statistiques liés à la multiplicité des tests utilisés concomitamment.

## **Principaux gènes candidats identifiés grâce aux analyses de liaison et d'association dans la schizophrénie et le trouble bipolaire**

Les études génétiques de liaison et d'association ont permis d'identifier plusieurs gènes candidats dans la schizophrénie [18-20], parmi eux les polymorphismes des gènes qui ont fait l'objet d'études positives sont les suivants :

- neuregulin 1 (NRG1 localisé sur le Ch 8p12, impliqué dans la synapse);
- dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1 localisé sur le Ch 6p22);
- G72/G30 (D-amino acid oxidase activator gene region localisé sur le Ch 13q32);
- proline deshydrogénase (PRODH localisé sur le Ch 22q11);
- Catechol-O-MethylTransférase (COMT, localisé sur le Ch 22q11);
- glutamate receptor ionotropic N-methyl D-aspartate 2B (GRIN2B, localisé sur le chromosome 12p12, impliqué dans la voie glutamatergique);
- regulator of G-protein signalling 4 (RGS4 localisé sur le Ch 1q21-22);
- Disrupted in schizophrenia (DISC1 et DISC2 localisés sur le Ch 1q42);
- récepteur sérotoninergique 2A (HTR2A localisé sur le Ch13q14);
- GABAB2 (GABRB2, localisé sur le chromosome 5q34);
- et enfin les récepteurs dopaminergiques D3 (DRD3 localisé sur le Ch3q13), et D2 (DRD2 localisé sur le chromosome 11q23).

Toutefois, les études de réplication n'ont pas toutes confirmé ces résultats. Les cinq premiers gènes sont en lien avec le système de neurotransmission glutamatergique (principalement *via* les récepteurs NMDA). D'autres gènes ont été identifiés plus récemment comme :

- v-akt murine thymoma viral oncogene homolog1 ou AKT1 (chromosome 14q22, signalisation intracellulaire) ;
- v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogen homolog 4 ou ERBB4 (chromosome 2q33, récepteur tyrosine kinase NRG1) ;
- ainsi que plusieurs gènes impliqués dans le fonctionnement synaptique : apolipoprotéine E ou APOE (chromosome 19q13), neurexine 1 ou NRXN1 (chromosome 2p16), phosphodiesterase 4B ou PDE4B (chromosome 1p31), reeline ou RELN (chromosome 7q22 impliqué également dans la transmission glutamatergique) ;
- les gènes interleukine 1B ou IL1B (chromosome 2q14, impliqué dans l'immunité) ;
- et enfin NOTCH 4 (chromosome 6p21 impliqué dans le neurodéveloppement).

Des métaanalyses, disponibles sur [www.schizophreniaforum.org](http://www.schizophreniaforum.org), ont confirmé l'implication des gènes NOTCH4, ILB, GRIN2B, GABRB2, DTNBP1, DRD2, DISC1, DAOA-G72, COMT et APOE, à des degrés divers, en association avec la schizophrénie. L'expression de la plupart de ces gènes est également modifiée dans la schizophrénie et, pour certains de ces gènes, des modèles animaux de souris *knock-out* pour ces gènes d'intérêt ont mis en évidence un déficit dans l'inhibition de la réaction de sursaut [21].

Plus récemment, l'*International Schizophrenia Consortium*, dans une population européenne de plus de 3 000 schizophrènes comparativement à autant de sujets témoins, n'a pas mis en évidence d'association significative avec les gènes candidats habituellement décrits. Ces résultats négatifs ont également été confirmés par le *SGENE consortium* et par le *Molecular Genetics of Schizophrenia* (MGS) dans des populations américaines comprenant des sujets d'origine européenne ou afro-américaine. Lorsque les trois échantillons d'origine européenne ont été regroupés (> 8 000 schizophrènes et 19 000 témoins), une association significative avec plusieurs marqueurs situés dans la région du gène codant le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC, situé sur le chromosome 6p21.3-22.1) a été observée. En outre, l'étude conduite par le *SGENE consortium* a mis en évidence une association significative avec le gène codant la neurogranine (NRGN) sur le chromosome 11q24.2 (il code une protéine synaptique qui se lie à la calmoduline) ainsi qu'avec un SNP situé dans un intron du gène codant le facteur 4 de transcription (TCF4) situé sur le chromosome 18q21.2. L'implication de la région du gène codant pour le MHC est intéressante compte tenu des hypothèses immunologiques dans la schizophrénie.

Bergen et Petryshen [15] ont récemment publié une revue de littérature des études GWAS dans la schizophrénie et ont rapporté des associations considérées comme positives dans la schizophrénie ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Les gènes ou régions chromosomiques ayant conduit à des associations positives sont les suivantes :

- MHC;
- NGRN;
- TCF4;
- Zinc finger protein 804A (ZNF 804A) (associé à des perturbations de la connectivité du cortex préfrontal);
- Vaccinia-related kinase 2 (protéine kinase);
- MIR 137 (microRNA impliqué dans le neurodéveloppement sur le chromosome 1p23.3);
- Prostate transcript specific 1 sur le chromosome 2q32.3;
- Cub and sushi multiple domains 1 sur le chromosome 8p23.2;
- Matrix metallopeptidase 16 sur le chromosome 8q21.3;
- cyclin M2, 5'Nucleotidase cytosolic 2 sur le chromosome 10q24;
- Coiled-coil domain containing 68;
- STT3Subunit of the oligosaccharyltransferase complex homolog A;
- Tetraspanin 18;
- LSM1/Wolf-Hirshhorn syndrome candidate1-like 1;
- Brain protein 44.

Dans le trouble bipolaire, les gènes calcium channel voltage-dependent L type alpha 1C subunit (ou CACNA1C), ankyrin 3 nœud de Ranvier (ou ANK3, codant une protéine impliquée dans l'adhésion cellulaire localisée au niveau des nœuds de Ranvier) et enfin le polybromo-1 (ou PBRM1) ont fait l'objet d'études d'association positives. Lee *et al*, en 2012 [22], ont fait une revue systématique des études GWAS dans le trouble bipolaire et retrouvent, outre ceux précédemment cités, les gènes diacylglycerol kinase eta ou DGKH (localisé sur le chromosome 13q14 et codant une protéine impliquée dans la voie du phosphatidyl inositol sensible au lithium), neurocan (NCAN) et enfin un locus localisé sur le chromosome 16p12.

Certains auteurs ont rapporté des perturbations du rythme circadien dans de nombreuses pathologies psychiatriques, et en particulier, dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. Les gènes impliqués dans ces rythmes ont naturellement été étudiés comme gènes candidats. Ainsi des associations positives ont été rapportées avec les gènes suivants :

- CLOCK
- PERIOD1
- PERIOD3
- et TIMELESS dans la schizophrénie [23].

Dans le trouble bipolaire, les polymorphismes du gène CLOCK ont été les plus étudiés et des résultats semblent également prometteurs avec le gène GSK-3,

cible du lithium, dont l'efficacité a été largement démontrée dans la prévention des rechutes chez les patients bipolaires [22].

En outre, il faut souligner qu'il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'un recouvrement en termes de susceptibilité génétique entre les différentes catégories diagnostiques traditionnellement utilisées en clinique. Par exemple, le gène *NRG1* pourrait être impliqué dans un certain nombre de phénotypes « psychotiques » (schizophrénie, troubles bipolaires avec traits psychotiques maniaques ou encore non-congruents à l'humeur, traits de personnalité schizotypique ou encore des symptômes psychotiques observés chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer [24]). Les gènes *ZNF804A*, *CACNA1C*, *PBRM1*, *NRG1*, *RELN*, *DISC1*, *ANK3* et enfin *MHC* sont incriminés à la fois dans la schizophrénie et le trouble bipolaire [25, 26]. De même des gènes comme la *NRX1* sont communément incriminés dans la schizophrénie et l'autisme.

Dans le cas des maladies complexes, la notion d'hétérogénéité allélique peut également jouer un rôle. L'hétérogénéité allélique signifie qu'un phénotype clinique peut être causé par différents allèles à l'intérieur d'un même gène, ce phénomène est bien connu dans certaines maladies monogéniques comme la fibrose kystique et le cancer du sein associé au gène *BRCA1/2*. Des allèles différents apparaissant comme des facteurs de risque indépendants ont par exemple été incriminés avec le gène *ANK3* dans le trouble bipolaire.

---

## Anomalies chromosomiques structurales

La différence qui existe entre deux chromosomes appartenant à deux individus différents issus de la population générale est d'en moyenne 0,1 %. Les *Single Nucleotide Polymorphisms* ou SNPs constituent les variants de loin les plus fréquemment rencontrés pour expliquer cette variabilité. En 2004, d'autres types de variants ont été identifiés, il s'agit de variations, non plus seulement nucléotidiques mais structurales de l'ADN, de petite taille (moins de 500 kbases) qui sont des copies d'ADN normalement présentes dans l'ensemble du génome humain (*copy number variations* (CNVs)). Il y en a plus de mille et ces variations contribuent pour environ 4 millions de paires de bases dans la différence entre les génomes. Même si les SNPs sont trois fois plus nombreux que les CNVs, le rôle des SNPs et des CNVs dans la variation nucléotidique est quasiment équivalent. D'autres types de variations dont la taille est supérieure à 1 kbase existent et peuvent être détectés par les nouvelles technologies d'analyse sous forme de translocation, délétion d'une séquence d'ADN, duplication (apparaissant à la suite l'une de l'autre ou séparées par une autre séquence d'ADN), insertion d'une nouvelle séquence, inversion d'une séquence. Ces anomalies de structure peuvent altérer la fonction du gène (délétions, duplications, insertions et translocations

déséquilibrées), elles peuvent également altérer la séquence du gène. Les variations de la structure du gène comme les inversions ou les translocations, ou encore les CNVs de petite taille (< 100,000 paires de bases) sont plus difficiles à mettre en évidence. La plupart de ces variations de structure de l'ADN n'ont pas de traduction phénotypique. Cependant, certaines variations de structure peuvent avoir des effets très délétères, en particulier celles qui apparaissent spontanément (appelées de novo) chez un individu donné.

Le taux de substitution de nucléotides d'une génération à l'autre dans l'ensemble du génome est estimé entre 30 et 100. Le taux de mutations de structure est quant à lui plus faible, estimé entre 0,07 et 0,12 par génération mais leur taille peut affecter jusqu'à des milliers de kbases ce qui porte le taux de variations nucléotidiques total à près de 1000 paires de bases par génération et peut avoir un impact important. Les mutations structurales, et en particulier les CNVs qui apparaissent de novo, ont probablement un effet pathogène beaucoup plus important dans l'apparition de maladies, comparativement aux variations nucléotidiques qui sont plus fréquentes mais constituent des facteurs de risque génétique plus faibles en termes d'effet délétère pour le patient.

Les études de cytogénétique ont mis récemment l'accent sur les CNVs. Outre leur implication déjà connue dans l'autisme et le retard mental, certains CNVs rares (fréquence < 1 %) ont été récemment identifiés dans la schizophrénie [27]. Une fréquence plus élevée de CNVs rares et de grande taille (> 100kb) a été rapportée par plusieurs équipes dans la schizophrénie comparativement à une population témoin (entre 1,1 et 3 fois plus fréquemment). En particulier les CNVs apparaissant de novo ont une fréquence significativement supérieure chez les sujets schizophrènes comparativement à des témoins (5 % vs 1 %) sans qu'il y ait de différence entre les formes sporadiques et les formes familiales (au moins 2 sujets atteints) de schizophrénie.

Le *International Schizophrenia Consortium* (ISC) [28] et le *SGENE consortium* [29] ont identifié des délétions rares dans des régions chromosomiques associées à la schizophrénie au sein de larges cohortes de patients comparativement à des témoins (> 3 000 cas) en utilisant des méthodes d'analyse différentes. Les deux études ont ainsi permis d'identifier deux régions identiques, respectivement situées sur les chromosomes 1q21.1 et 15q13.3, et associées à la schizophrénie. Elles ont également permis de répliquer l'association de la région 22q11, délétée dans le syndrome vélo-cardio-facial, avec la schizophrénie (délétion présente chez 0,2 % des sujets psychotiques). Dans l'étude de Stefansson *et al.* [29], des délétions apparues de novo sur les chromosomes 1q21.1 (1,35 à 2,19 Mb, présente chez 0,23 % des sujets psychotiques vs 0,02 % des témoins) et 15q13.3 (1,57 Mb présente chez 0,17 % des sujets psychotiques vs 0,02 % des témoins) confèrent au sujet un risque élevé pour la schizophrénie (OR: 14,83 et 11,54 respectivement), alors qu'une autre délétion identifiée dans la région

15q11.2 est plus fréquemment retrouvée mais ne confère quant à elle qu'un risque modeste (OR: 2,73). Ces délétions ne sont cependant pas spécifiques et ont été retrouvées dans des études antérieures chez des sujets atteints de retard mental et/ou d'autisme. Cependant, dans les deux études précédemment citées, aucun des sujets porteurs de ces délétions n'était atteint de retard mental. Toutefois, le nombre des sujets schizophrènes porteurs de ces délétions situées sur les chromosomes 1 et 15 est très faible dans les deux études et ces délétions portent sur des régions chromosomiques pouvant impliquer plusieurs gènes non encore identifiés.

La région 1q21.1 avait déjà fait l'objet d'études de liaison antérieures qui étaient positives dans la schizophrénie. Un gène candidat dans la schizophrénie avait déjà été identifié dans la région 15q: il s'agit du gène *CHRNA7* codant la sous unité alpha 7 du récepteur nicotinique. Ce gène a été impliqué dans un phénotype associé à la schizophrénie, le déficit de filtrage sensoriel, mis en évidence par le paradigme des potentiels évoqués auditifs P50 [30, 31]. Toutefois de nombreuses questions demeurent concernant le rôle exact de ces délétions dans la schizophrénie et les interactions potentielles de ces délétions avec d'autres facteurs de risque génétique [22]. Des délétions dans les régions 3q29 et 2p16 (gène de la neurexine 1) ainsi que des duplications (16p11; 7q36 affectant le gène *VIPR2*) ont été rapportées dans la schizophrénie. Des délétions présentes dans d'autres régions ont également été décrites dans la schizophrénie (région 17p12, 16p13, 8p22, 12p11) mais nécessitent réplification [21]. Les résultats concernant la région 16p13 sont ceux qui ont fait l'objet des études les plus répliquées. Ces mutations rares, apparaissant de novo, pourraient contribuer à expliquer l'augmentation du risque de schizophrénie, ou d'autres pathologies comme le retard mental, lorsque le père est âgé de plus de 45 ans. Ces mutations rares apparues de novo pourraient être en cause dans 10% des cas de schizophrénie et dans 20% des cas d'autisme selon Malhotra et Sebat [27].

Dans le trouble bipolaire, l'augmentation de fréquence de CNVs rares est plus controversée sauf peut-être dans les formes à début précoce. Dans les formes familiales de trouble bipolaire la fréquence des CNVs apparaissant de novo est plus élevée que chez les témoins (5% vs moins de 1%).

Les études portant sur la recherche de CNVs communs au trouble bipolaire et à la schizophrénie montrent que les délétions larges et les duplications sont plus volontiers observées chez les sujets schizophrènes [22]. Quelques CNVs ont cependant été rapportés à la fois dans le trouble bipolaire et la schizophrénie comme la duplication 16p11 et la délétion 3q29.

Ces mutations rares, apparues de novo, peuvent persister au fil des générations successives mais ne semblent pas obéir aux lois de l'hérédité mendélienne. En

outre, les mêmes CNVs ont une expressivité phénotypique variable pouvant aboutir à des tableaux de trouble bipolaire, de schizophrénie, d'autisme, d'épilepsie, de retard mental, à des modifications du périmètre crânien voire même à une absence de troubles mentaux selon les sujets au sein des familles. Les interactions de ces variants rares avec d'autres variants rares ou avec des variants plus communs ou encore avec des facteurs épigénétiques pourraient contribuer à leur grande variabilité d'expression phénotypique. Des études chez l'animal ont récemment montré que certains CNVs sont associés à des modifications comportementales ou à des modifications de la taille du cerveau (équivalent de la région 16p11 chez l'Homme).

Compte tenu des faibles corrélations qui existent entre le génotype et le phénotype ainsi que des difficultés d'analyse rencontrées dans les études classiques de liaison dans les maladies complexes, certains généticiens ont privilégié d'autres stratégies de recherche. Ils ont ainsi tenté d'identifier des gènes candidats à partir d'endophénotypes ou encore à partir de malformations chromosomiques connues pour être associées à des symptômes psychotiques.

### La stratégie des endophénotypes

Des phénotypes mesurables et plus élémentaires appelés phénotypes intermédiaires ou encore endophénotypes sont étudiés. Ils permettent de réduire la complexité de l'analyse génétique dans les maladies polygéniques et multifactorielles comme les maladies mentales. Le nombre de gènes sous-tendant les variations de ces traits sont supposés être moins nombreux et plus faciles à identifier. Des paramètres mesurables neuropsychologiques, biochimiques, neurophysiologiques ou encore neuroanatomiques ont ainsi été proposés comme endophénotypes dans certaines maladies mentales.

Pour répondre aux critères d'un endophénotype les marqueurs candidats doivent être :

- héritables ;
- indépendants du stade de la maladie ;
- associés à la maladie ;
- transmis avec la maladie au sein des familles ;
- présents chez les sujets affectés et non-affectés au sein des familles avec une fréquence plus élevée que celle observée dans la population générale [32].

Dans certains cas, ces endophénotypes peuvent être également utilisés pour classer ou même pour aider au diagnostic de la maladie [33, 34], voire même pour développer des modèles animaux. Ces derniers seront abordés dans un autre chapitre.

Dans une revue comparant les endophénotypes étudiés dans la schizophrénie, Allen *et al.* [35] ont observé les plus grandes tailles d'effet (mesure de la taille

de l'écart avec l'hypothèse nulle qui est une absence d'effet) (Cohen's  $d$ ) ( $\geq 1,5$ ) pour les endophénotypes suivants :

- déficits neurologiques;
- paradigme de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs (filtrage sensoriel);
- activation en IRM fonctionnelle au cours du test de 2-back (mémoire de travail);
- Continuous Performance Test (test attentionnel);
- et réponse oculomotrice différée (mémoire de travail).

D'autres paradigmes ont été étudiés, en particulier dans la schizophrénie et le trouble bipolaire, comme l'étude de la poursuite oculaire lente ou la mesure de l'inhibition de la réaction de sursaut, ou encore l'étude des potentiels évoqués cognitifs P300 en réponse à des tâches cognitives ou enfin des données structurales obtenues en IRM (volume de certaines régions cérébrales). Certains gènes comme la COMT ou le gène codant la reeline ont ainsi été étudiés en association avec des paradigmes neurocognitifs. Le paradigme de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs, décrit par Freedman [30], permet de mesurer le déficit de filtrage sensoriel chez les patients schizophrènes. Les études réalisées, tant chez l'animal que chez l'Homme, suggèrent l'implication de l'activité cholinergique septo-hippocampique (faisant intervenir la sous unité alpha 7 des récepteurs nicotiniques) dans le filtrage sensoriel. Plusieurs études de génétique ont d'ailleurs montré que des variants situés dans la région promotrice du gène alpha 7 ou sur la copie du gène alpha 7 (alpha 7-like) sont associés au déficit d'inhibition de l'onde P50 [31, 36] sans être pour autant associés à la schizophrénie. Ce paradigme a également été utilisé pour identifier un locus de susceptibilité sur le chromosome 15 dans la schizophrénie, or, le gène codant le récepteur alpha 7 nicotinique est également situé dans cette région. Toutefois, les endophénotypes s'avèrent plus compliqués à analyser sur le plan génétique qu'on ne le pensait initialement [37].

## **La stratégie des aberrations chromosomiques associées à la psychose**

Lorsque, chez un individu donné, un événement cytogénétique est à la fois nécessaire et suffisant pour prédisposer l'individu à l'apparition d'un phénotype psychiatrique comme une psychose, l'étude de ces anomalies cytogénétiques peut s'avérer une stratégie intéressante pour identifier des gènes candidats. Ainsi, la découverte du gène DISC1 sur le chromosome 1q42 est liée à l'observation d'une translocation équilibrée (1:11) (q42.1; q14.3) transmise avec la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression au sein d'une grande famille écossaise (*Lod score* 7,1). Ce gène semble être impliqué dans la neurogenèse hippocampique, il pourrait également jouer un rôle dans l'autisme et la maladie d'Alzheimer [38, 39].

1 D'autres gènes également identifiés à des points de cassure dans des translocations chez des patients ayant à la fois des retards mentaux et des psychoses semblent contribuer au risque de schizophrénie et de trouble bipolaire [40, 41]. Il s'agit de GRIK4 (gène codant un récepteur glutamatergique kainate, localisé sur le chromosome 11q23) et de NPAS3 (Neuronal Period Aryl hydrocarbon receptor single-minded) (localisé sur le chromosome 14q, codant un facteur de transcription impliqué dans la neurogenèse). Le gène GRIK4 est exprimé dans l'amygdale, l'hippocampe et le cortex entorhinal, les récepteurs de type kainate sont impliqués dans les synapses de l'hippocampe et associés à la plasticité neuronale [42]. Chez les souris ne possédant pas le gène NPAS3, on observe une absence de neurogenèse dans l'hippocampe à l'âge adulte [43].

Le gène PDE4B a également été identifié à partir d'une translocation chez un patient schizophrène présentant des antécédents familiaux d'autres maladies mentales. Ce gène code une protéine interagissant avec DISC1.

Le syndrome vélo-cardio-facial (VCFS ou syndrome de DiGeorge), délétion hétérozygote de 1,5 à 3 mégabases (90 % des cas) de la région 22q11, fournit également des gènes candidats prometteurs (comme les gènes PRODH et COMT). Il s'agit d'une microdélétion fréquemment observée (1 naissance sur 4 000) et facilement identifiable en cytogénétique (méthode FISH). On observe une prévalence élevée de schizophrénie mais également de troubles bipolaires chez ces patients (25-30 %). En outre, lorsqu'on recherche cette délétion dans une population de sujets avec un diagnostic de schizophrénie, on la retrouve avec une fréquence de 2 % ce qui est très supérieur à la fréquence observée en population générale (0,025 %). Cette région 22q11 avait d'ailleurs préalablement été identifiée comme une région candidate par les analyses de liaison dans la schizophrénie. Le gène PRODH qui code une enzyme mitochondriale, la proline déshydrogénase, est localisé dans cette région. Des mutations faux-sens (responsables d'une réduction drastique de l'activité enzymatique) ou des délétions homozygotes de ce gène ont été associées à des taux élevés de prolinémie, à un retard mental sévère et à une épilepsie [44]. Les mêmes altérations moléculaires du gène PRODH, mais à l'état hétérozygote, ont été retrouvées associées à une hyperprolinémie modérée dans certaines formes de psychoses [45]. Liu *et al.* [46] ont également rapporté une association entre plusieurs variants du gène PRODH et la schizophrénie. En outre, des taux élevés de proline ont été observés dans une population de patients présentant la délétion 22q11 en association avec des quotients intellectuels plus faibles et même dans certains cas avec une épilepsie [47]. Enfin, des souris présentant un déficit en PRODH existent et peuvent contribuer à la compréhension de cette voie métabolique. Une mutation tronquée homozygote du gène PRODH chez la souris s'accompagne ainsi d'une hyperprolinémie, d'une perturbation de la libération du glutamate associée à une hypersensibilité dopaminergique corticale à l'amphétamine, à un déficit dans le paradigme de l'inhibition de la réaction de sursaut (filtrage sensoriel) et à des

perturbations de la mémoire associative. Toutes ces perturbations sont également observées dans la schizophrénie [48]. Des interactions transcriptionnelles entre les gènes *PRODH* et *COMT* ont été décrites chez les souris porteuses de la mutation homozygote tronquée du gène *PRODH* [48]. De la même manière, le polymorphisme fonctionnel *COMT* Val/Met du gène de la *COMT* interagit avec le gène *PRODH* pour accroître le risque d'apparition d'une psychose chez les sujets atteints de la délétion 22q11 et présentant une hyperprolinémie [47]. Enfin, une augmentation du risque morbide pour la schizophrénie paranoïde a été observée dans une centaine de familles de patients atteints de démence fronto-temporale. Les mêmes mutations affectant respectivement les gènes *Progranuline* (*PGRN*, sur le Ch 17q, impliqué dans la dégradation des protéines) et *Valosin Containing Protein* (*VCP* sur le Ch 9p, facteur de croissance) ont été identifiées au sein de trois de ces familles à la fois chez les patients schizophrènes et chez les patients atteints de démence fronto-temporale (en l'absence de taupathie) mais pas chez les patients bipolaires [Schoeder *et al.*, communication personnelle]. Le risque suicidaire était plus élevé chez les patients schizophrènes porteurs de ces mutations. La question du lien entre démence fronto-temporale et schizophrénie demeure encore non résolue (gènes communs ou encore démence fronto-temporale à début précoce se présentant initialement comme un tableau de schizophrénie).

---

## Interactions gène-gène (épistasis)

Dans l'exemple de la schizophrénie, de multiples facteurs de risque génétique ayant chacun un effet modeste (*odds ratios* < 1,5) peuvent influencer différents aspects du phénotype, cependant aucun de ces gènes n'est nécessaire ni suffisant. Les études génétiques devraient ainsi prendre en compte les interactions potentielles entre différents gènes situés sur différents loci (ou épistasis). Tunbridge *et al.* [49] ont ainsi discuté le rôle d'un autre locus qui pourrait avoir un impact sur la fonction enzymatique de la *COMT* indépendamment du polymorphisme Val158Met déjà associé à des modifications de l'activité de l'enzyme.

Des interactions épistatiques ont également été décrites entre le gène *COMT* (polymorphisme fonctionnel Val158Met) et le récepteur dopaminergique D4 (polymorphisme 48 bp VNTR) dans le fonctionnement du cortex préfrontal chez des sujets présentant des troubles attentionnels avec hyperactivité comparativement à des témoins. Des interactions entre les gènes jouent également un rôle important dans la réponse aux traitements médicamenteux [50]. La pharmacogénétique sera abordée dans un autre chapitre.

## Épigénétique

L'épigénétique consiste en des réarrangements de la chromatine (en réponse par exemple à l'environnement) pouvant contrôler l'expression du gène sans en modifier sa séquence. Ces modifications sont héritables. Les modifications épigénétiques les plus étudiées sont les méthylations de l'ADN et les modifications des histones. Les histones sont des petites protéines composées d'acides aminés de type lysine qui interagissent avec l'ADN pour constituer le nucléosome et qui sont impliquées dans la régulation dynamique de la structure de la chromatine et la transcription du gène. D'autres mécanismes épigénétiques, susceptibles de contrôler le fonctionnement du gène, existent comme les ARN messagers non-codants de petite taille qui régulent l'expression des gènes et le remodelage de la chromatine. Les modifications épigénétiques sont hétérogènes et peuvent varier selon les tissus et parfois même selon les régions cérébrales considérées. Elles contribuent ainsi aux différences phénotypiques observées entre deux individus génétiquement identiques comme les jumeaux [51] et peuvent également jouer un rôle dans les maladies à hérédité complexe comme les maladies mentales ou encore dans l'augmentation de fréquence de retard mental et de troubles psychotiques chez les enfants nés d'un père âgé de plus de 45 ans. Le stress, certains médicaments et certains facteurs environnementaux peuvent ainsi modifier les taux d'ARN messager dans le cerveau via des mécanismes épigénétiques incluant des modifications des histones. La méthylation des histones au niveau des régions promotrices des gènes joue en effet un rôle important dans l'expression des gènes au cours du développement cérébral et au cours de certaines maladies du cerveau [52-54]. Des inhibiteurs de l'histone déacétylase (comme par exemple le valproate de sodium) peuvent, chez l'animal au moins, inverser les modifications épigénétiques induites par des facteurs environnementaux.

---

## Études portant sur l'ARN messager (ARNm)

### Transcriptome

L'analyse de la transcription de l'ADN en ARNm avec la technique de micro-arrays permet d'évaluer l'expression d'un certain nombre de gènes dans un échantillon de cerveaux obtenus en *post mortem*. Aucune hypothèse n'est nécessaire *a priori*. Un certain nombre d'études ont combiné les analyses d'association et les analyses d'expression de ces mêmes gènes en micro-array. Les gènes impliqués dans la transduction du signal, dans la croissance cellulaire, dans

la migration neuronale, dans la myélinisation, dans la régulation des fonctions présynaptiques et enfin dans le fonctionnement du système GABAergique ont débouché sur des résultats intéressants [55]. Les études ont majoritairement porté sur le cortex préfrontal, tant chez les patients bipolaires que chez les schizophrènes. Quatre grandes catégories de gènes ont été analysées avec cette technique :

- les gènes synaptiques ;
- les gènes du métabolisme ;
- les gènes spécifiquement associés aux fonctions neurales ou gliales ;
- les gènes dits associés à des fonctions générales (signal, dégradation des protéines, cytosquelette).

Les systèmes synaptiques glutamatergique et GABAergique ont surtout été incriminés dans la schizophrénie, mais également dans le trouble bipolaire pour certains d'entre eux, (récepteur GABAA alpha5 ou GABR5, récepteur glutamatergique métabotropique 3 ou mGluR3, glutamate décarboxylase 1 ou GAD1). Les gènes de la synapsine 2, de la monoamine oxydase A, ERBB3 ont également des niveaux d'expression altérés [56].

Différents gènes impliqués dans le métabolisme sont également altérés dans l'hippocampe et le cortex préfrontal dans la schizophrénie et le trouble bipolaire (NADH déshydrogénase, NADH coenzyme réductase ATPase, ATP synthétase, aspartate aminotransférase, cytochrome réductase, mitochondrial ribosomal protéine).

Des altérations d'expression des gènes impliqués dans les fonctions neurales ou gliales ont été rapportées, non seulement dans le cortex préfrontal, mais également dans le cortex temporal et dans l'hippocampe, et concernent surtout des gènes impliqués dans la myéline (Myelin-Associated-Glycoprotein ou MAG, phosphodiésterase CNP, *Sex determining region Y* ou SRY, Claudin 11 et Transferrin) ainsi que des gènes codants des neuropeptides comme le neuropeptide Y et la somatostatine.

Les gènes ayant des fonctions plus générales comme RGS4 (transduction du signal), Phosphodiésterase 1 calmoduline dépendante, dysbindin, NRG1 ont des niveaux d'expression altérés dans le cortex préfrontal même chez les sujets schizophrènes qui ne sont pas porteurs du génotype de susceptibilité. Des gènes impliqués dans la dégradation des protéines ou dans le cytosquelette ont également leur expression altérée dans la schizophrénie.

En fait, l'altération de l'expression de ces gènes candidats dans le cerveau peut résulter des polymorphismes des gènes candidats eux-mêmes ou bien de l'interaction entre ces facteurs génétiques et un environnement qui a pu altérer leur expression.

Des modèles animaux de souris *knock-out* (KO) pour certains gènes ont été réalisés afin de mieux comprendre le rôle de ces gènes, par exemple, pour les gènes mGluR3 (ces récepteurs permettent de réguler le nombre de récepteurs

D2 à haute affinité dans le striatum) ou synapsine 2 (les souris KO pour ce gène ont un déficit dans le paradigme de l'inhibition de la réaction de sursaut et des déficits dans les interactions sociales), RGS4 (les souris KO pour ce gène ont un poids plus faible et une sensibilité différente à la douleur) [56].

Cependant, les comparaisons entre les différentes études réalisées dans ce domaine demeurent difficiles du fait de la grande variabilité des méthodologies utilisées, de l'hétérogénéité des cohortes analysées, des effets potentiels des traitements reçus par les patients ou de leur consommation d'alcool, de tabac et de toxiques avant leur décès, de l'effet de l'âge, de la fréquente comorbidité avec d'autres maladies chez les patients analysés, de l'hétérogénéité des homogénats de cerveaux utilisés pour les analyses (neurones, cellules gliales etc.) et enfin du manque de puissance statistique [57]. La question de l'origine, primaire ou secondaire, des altérations de l'expression des gènes est également difficile à résoudre. En outre, seuls les marqueurs traits sont identifiables *post mortem*, en effet les marqueurs dits états, c'est-à-dire dépendants du stade de la maladie (période de rechute ou phase de début ou encore épisode dépressif ou maniaque chez un patient bipolaire), ne peuvent être identifiés en *post mortem* en dehors des décès survenus pendant ces phases. Enfin, il y a peu de concordance entre les données obtenues à l'aide des transcriptomes (transcription de l'ADN en ARNm) et les données obtenues dans les études de protéomique (traduction de l'ARNm en protéines).

### Épissage alternatif

Il s'agit d'un mécanisme important permettant d'expliquer la diversité des protéines obtenues à partir d'un nombre limité de gènes exprimés. Environ 95 % des gènes sont concernés par ce mécanisme. Environ 23 000 gènes codent des protéines chez l'Homme. L'épissage alternatif permet, à partir d'un même préARNm, d'obtenir différents ARNm (en moyenne trois, appelés isoformes) par des phénomènes d'élimination d'exons, de rétention d'introns, d'utilisation d'autres promoteurs, des sites 5' ou 3' utilisés ou des queues polyA. Il s'agit d'un des nombreux mécanismes de régulation de l'ARN au même titre que les microRNAs abordés plus loin. Des spécificités spatiales et temporelles des ARN messagers complexifient encore le rôle de ceux-ci avant leur traduction en protéines.

Ces mécanismes de régulation de l'ARNm jouent un rôle important au cours du développement du cerveau mais également dans le fonctionnement des canaux ioniques; du BDNF; des protéines régulant le flux calcique; et enfin des récepteurs des neurotransmetteurs récepteur D2 (isoformes long et court du récepteur dopaminergique D2 dont les localisations sont préférentiellement et respectivement post et présynaptiques, les fréquences respectives des isoformes dépendent de certains polymorphismes) ou du récepteur 5HT2c (dont les

fréquences respectives des isoformes sont influencées par des polymorphismes identifiés) ou enfin du récepteur GABAB2.

Une dizaine de SNPs identifiés par les études GWAS joueraient un rôle dans l'épissage alternatif. L'atrophie musculaire spinale et la rétinite pigmentaire sont des maladies dans lesquelles des altérations de l'épissage alternatif ont récemment été identifiées [58].

## MicroRNAs

Il s'agit d'ARN, de petite taille, ne codant pas de protéines. Ils jouent en revanche un rôle important dans la régulation de la traduction de l'ARNm en protéines. Une classe spécifique d'ARNm non-codants appelée microARNs régule l'expression du gène en supprimant sa traduction en protéines ou en déstabilisant l'ARNm. Le rôle de ces microARNs est important au cours du développement cérébral [59]. L'importance du rôle de ces ARN non-codants est suggérée par le fait que, dans le génome humain, seulement 2 à 3 % des gènes transcrits sont effectivement traduits en protéines.

---

## Interactions gène-environnement

Dans les maladies multifactorielles comme les maladies psychiatriques, les interactions entre les facteurs génétiques et l'environnement ajoutent un niveau de complexité supplémentaire dans l'analyse génétique. Les gènes peuvent ainsi atténuer l'effet d'un environnement pathogène. À l'inverse, ils peuvent accroître la probabilité qu'un individu : (1) soit plus facilement exposé à des facteurs environnementaux (c'est le cas de l'exposition à certaines drogues par exemple du fait de troubles de personnalité qui peuvent conduire la personne à fréquenter des pairs toxicomanes) ou encore (2) soit plus facilement exposé à des risques de complications médicales lors de la consommation de certaines substances (cas du tabac par exemple).

Caspi [60] a été un des premiers psychiatres intéressés par les interactions gène-environnement dans les troubles psychiatriques. Il a en effet publié une interaction entre le polymorphisme fonctionnel Val158Met du gène de la COMT et la consommation de cannabis précoce chez les adolescents. Il rapporte ainsi une augmentation importante du risque de développer des symptômes psychotiques, voire une schizophrénie, chez les sujets porteurs de l'allèle Val dans une étude longitudinale de suivi au long cours réalisée en Nouvelle-Zélande. Les modèles animaux (souris *knock-out* et exposition des animaux à différents facteurs environnementaux comme le stress) permettront de mieux étudier les relations entre les gènes et l'environnement [61].

1 Certains polymorphismes du gène du transporteur de la sérotonine (allèle court) ont également été incriminés dans la vulnérabilité à la dépression en association avec des antécédents d'événements de vie stressants. Cependant, une méta-analyse récente de l'ensemble des études publiées dans ce domaine a conclu que les résultats initialement très encourageants qui avaient été publiés par l'équipe de Caspi puis répliqués par d'autres équipes étaient probablement liés à des biais méthodologiques [62].

Des facteurs de risque génétique qui restent à identifier peuvent également interagir avec des complications obstétricales (comme les situations d'hypoxie à la naissance) pour accroître le risque d'apparition ultérieure d'une schizophrénie [55].

Enfin, des facteurs génétiques impliquant le métabolisme de certaines substances illicites (qui serait plus ou moins rapide) peuvent modifier le risque de développement d'une dépendance à ces drogues.

La pharmacogénétique sera abordée dans le chapitre suivant.

---

## Faut-il proposer un conseil génétique aux familles ?

À ce stade, il est tout à fait prématuré de recommander une analyse génétique individuelle à la recherche de facteurs de risque génétique d'une maladie mentale. La multiplicité des facteurs génétiques identifiés et les *odds ratios* très faibles de chacun d'entre eux ne permettent actuellement aucune prédiction à l'échelon individuel et surtout ne sont d'aucune aide diagnostique (voir également les recommandations de l'International Society for Psychiatric Genetics sur ce sujet: [www.ispg.org](http://www.ispg.org)).

Quant au conseil génétique qui pourrait être demandé par les familles comportant déjà une ou plusieurs personnes atteintes de maladie psychiatrique, compte tenu du faible nombre de cas familiaux dans la plupart des maladies mentales survenant à l'âge adulte, il demeure très difficile de donner des informations précises sur l'exposition au risque de survenue de la maladie pour un individu donné.

Les risques sont en effet définis dans des maladies, comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire, à l'échelon de populations constituées de centaines de familles comportant au moins un sujet présentant un trouble psychiatrique. Ces risques ont ainsi été estimés pour la schizophrénie et le trouble bipolaire à environ 10 % dans les fratries et chez les descendants de patients atteints et il diminue très vite lorsque le degré d'apparentement diminue pour atteindre environ 3 % chez les cousins issus de germains (comparativement à environ 1 % dans la population générale). Le risque de survenue d'une schizophrénie

augmente en revanche de façon très nette, pour s'approcher de 50 %, lorsque les deux parents sont atteints de schizophrénie.

En ce qui concerne le retard mental, des structures de conseil génétique ont été mises en place dans la plupart des centres hospitalo-universitaires en France. Ils constituent une aide précieuse pour les familles dans lesquels des retards mentaux sont déjà présents ou encore chez des mères ayant eu dans leurs antécédents obstétricaux plusieurs fausses couches prénatales inexplicables lorsqu'une nouvelle naissance est programmée. Ils tentent d'identifier les anomalies chromosomiques en cause et de prévenir leur survenue lors des naissances ultérieures.

---

## Conclusion

Les études portant sur le génome entier ont considérablement facilité l'identification de facteurs de risque génétique dans les maladies complexes comme les maladies psychiatriques. De très nombreuses études ont ainsi souligné le rôle favorisant de facteurs génétiques (variants) communément rencontrés dans la population générale (variations nucléotidiques) mais le rôle de chacun d'entre eux est faible dans les maladies psychiatriques ( $OR < 1,2$ ), ce qui veut dire, au plan méthodologique, que des échantillons de très grande taille (plusieurs dizaines de milliers de sujets appariés à des témoins) sont nécessaires pour les mettre en évidence. En revanche, les variants à type de mutations structurales rares (présentes dans moins de 1 % des cas) ont un effet plus important ( $OR > 15$  pour certains de ces variants rares). On retrouve ainsi des CNVs dans environ 5 % des cas de schizophrénie mais ils ne sont pas suffisants pour expliquer la maladie. L'identification de ces variants rares, conférant un risque élevé de développer la maladie, permet de contribuer plus facilement à la compréhension des maladies complexes et de développer des modèles animaux permettant d'étudier le rôle biologique et comportemental de ces variants.

Des milliers de variants, conférant une susceptibilité à la maladie, semblent ainsi être impliqués dans une maladie aussi hétérogène en termes génétiques que la schizophrénie.

Les gènes identifiés jusqu'alors, dans des maladies comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire, à partir des études traditionnelles d'association et de liaison, la recherche de CNVs ou d'autres stratégies, mettent l'accent sur différentes voies biologiques comme l'intégrité de la synapse, la neurogenèse, les systèmes glutamatergique ou dopaminergique et le complexe majeur d'histocompatibilité. Une autre stratégie de recherche de facteurs génétiques dans les troubles psychiatriques consiste à définir des phénotypes plus précis que les classiques diagnostics cliniques (endophénotypes) en s'aidant de marqueurs neurobiologiques,

neuroanatomiques, neuropsychologiques ou neurophysiologiques qui seraient contrôlés par des gènes moins nombreux, ayant des effets plus importants et donc plus faciles à identifier.

Les facteurs génétiques identifiés récemment sont, pour un certain nombre d'entre eux, communs à différentes maladies comme le retard mental, l'autisme, la schizophrénie, le trouble bipolaire, voire même aux symptômes psychotiques associés à la démence ou à certaines démences fronto-temporales, remettant ainsi en cause l'usage de la catégorisation actuelle des troubles mentaux dans les analyses génétiques. Les classifications psychiatriques traditionnelles catégorielles ne sont donc pas adaptées aux études de génétique et un certain nombre d'auteurs recherchent des phénotypes cliniques plus pertinents pour les études génétiques. Certaines caractéristiques des maladies psychiatriques qui seraient héréditaires pourraient être utilisées préférentiellement chez les patients bipolaires par exemple, comme la fréquence des épisodes, les symptômes psychotiques, une histoire émaillée de tentatives de suicide, un âge de début précoce, la polarité du premier épisode etc.

Les interactions entre les gènes et l'environnement sont également un vaste champ d'étude qui peut bénéficier des modèles animaux qui seront abordés dans un autre chapitre.

Les modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN ou l'acétylation des histones seront importantes à prendre en compte dans des maladies aussi complexes que les maladies mentales. Elles sont elles-mêmes sous l'influence de facteurs environnementaux comme le stress ou des événements de vie survenus dans l'enfance (violences etc.). L'existence de traitements capables de modifier l'acétylation des histones constitue une piste intéressante dans la réversibilité de certaines influences environnementales sur le génome.

*F. Thibaut remercie le Docteur H. Delavenne  
pour sa contribution à la rédaction du manuscrit.*

---

## References

1. Demily C, Thibaut F (2008) Facteurs de risque environnementaux à la schizophrénie. *Ann Med Psychol* 166: 606-11
2. Thibaut F (2003) Génétique de la schizophrénie, Éd. J. Libbey, Paris, 150p
3. Demily C, Thibaut F (2005) Will genetics allow for the differentiation of schizophrenia and maniac-depressive psychosis?. *Encéphale* 31(2): 23-7
4. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ (2009) Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophr Bull* 35(3): 482-90
5. Delavenne H, Garcia FD, Thibaut F (2013) Grands axes de recherche sur la schizophrénie. *Revue Prat* 63(3): 359-63
6. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16(4): 260-83
7. Thibaut F (2006) Schizophrenia: an example of complex genetic disease. *World J Biol Psychiatry* 7(4): 194-7
8. Ramoz N, Gorwood P (2007) La recherche génétique en psychiatrie. In *Manuel de psychiatrie*, Éd. Masson, Paris
9. Roy MA, Mérette C, Maziade M (2001) Introduction à la psychiatrie génétique: progrès vers la découverte des gènes de susceptibilité aux troubles psychiatriques. *Rev Can Psychiatrie* 46: 52-60
10. Gottesman II, Beterlsen A (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 46(10): 867-72
11. Kendler KS, Heath AC, Neale MC, et al. (1993) Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 50(9): 690-98
12. Ducci F, Goldman D (2012) The genetic basis of addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 35(2): 495-519
13. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, Cichon S, Craddock N, et al. (2009) Genomewide association studies: history, rationale and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 166: 540-56
14. Gershon ES, Cloninger RC (1994) Genetic approaches to mental disorders. Washington DC, American Psychiatric Press
15. Bergen SE, Petryshen SL (2012) Genome-wide association studies of schizophrenia: does bigger leads to better results? *Curr Opin Psychiatry* 25(2): 76-82

16. Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, et al. (2006) A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet* 38: 3-5
17. DeLisi LE, Faraone SV (2006) When is a “positive” association truly a “positive” in psychiatric genetics? *Am J Med Genet* 141B: 319-22
18. Sullivan PF, Owe MJ, O’Donovan MC, Freedman MD (2006) Genetics. In Lieberman, J.A., Strop, T.S., Perkins, D.O., Eds. *The American psychiatric publishing textbook of schizophrenia*. Washington D.C., American Psychiatry Publishing Inc. 39-54
19. Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. (2009) Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 460(7256): 753-757
20. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460(7256): 744-47
21. Tiwari AK, Zai CC., Müller DJ., Kennedy JL., (2010) – Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*, 12(3), 289-303.
22. Lee KW., Woon PS, Teo YY, Sim K (2012) Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNVs) studies of the major psychoses: What have we learnt? *Neurosci Biobehav Rev* 36: 556-71
23. Lamont EW, Coutu DL, Cermakian N, Boivin DB (2012) Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010 47(1): 27-35
24. Harrison PJ, Law AJ (2006) Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 60: 132-40
25. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460(7256): 748-52
26. Williams HJ, Craddock N, Russo G, et al. (2012) Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet* 20(2): 387-91
27. Malhotra D, Sebat J (2012) CNVs: harbinger of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 148(6): 1223-41
28. International Schizophrenia Consortium (2008) Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 455(7210): 237-41
29. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455(7210): 232-6
30. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(2): 587-92

31. Raux G, Bonnet-Brilhault F, Louchart S, et al. (2002) The-2 bp deletion in exon 6 of "alpha 7-like" nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry* 7: 1006-11
32. Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatr*, 160: 636-45
33. Louchart-de la Chapelle S, Levillain D, Ménard JF, et al. (2005) P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Res* 136(1): 27-34
34. Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, et al. (2005) A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162: 466-74
35. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, et al. (2009) Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Res* 109: 24-37
36. Leonard S, Freedman R (2006) Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60: 115-22
37. Flint J, Munafò MR (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 37(2): 163-80
38. Porteous DJ, Thomson P, Brandon NJ, et al. (2006) The genetics and biology of DISC1. An emerging role in psychosis and cognition. *Biol Psychiatry* 60: 123-31
39. Thomson PA, Malavasi ELV, Grünwald E, et al. (2013) DISC1 genetics, biology and psychiatric illness. *Front Biol* 8(1): 1-31
40. Pickard BS, Malloy MP, Porteous DJ, et al. (2005) Disruption of a brain transcription factor NPAS3 is associated with schizophrenia and learning disability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 136(1): 26-32
41. Pickard BS, Malloy MP, Christoforou A, et al. (2006) Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainite-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 11(9): 847-57
42. Blackwood DHR, Thiagarajah T, Malloy B, et al. (2008) Chromosome abnormalities, mental retardation, and the search for genes in bipolar disorder and schizophrenia. *Neurotoxicity Res* 14(2-3): 113-20
43. Pieper AA, Wu X, Han TW, et al. (2005) The neuronal domain PAS protein 3 transcription factor controls FGF-mediated adult hippocampal neurogenesis in mice. *Proc Natl Aca. Sci USA* 102(39): 14052-7
44. Jacquet H, Berthelot J, Bonnemains C, et al. (2003) The severe form of type I hyperprolinaemia results from homozygous inactivation of the PRODH gene. *J Med Genet* 40(1): 7
45. Jacquet H, Demily C, Hecketsweiler B, et al. (2005) Hyperprolinemia is a risk factor for schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 10: 479-85

46. Liu H, Heath SC, Sobin C, et al. (2002) Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 3717-22
47. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, et al. (2007) Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genetics* 16(1): 83-91
48. Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, et al. (2005) Transcriptional and behavioural interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci* 8(11): 1586-94
49. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006) Catechol-O-Methyltransferase, cognition, and psychosis: Val 158 Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60 141-151
50. Heinzel S, Dresler T, Baehne CG, et al. (2012) COMT x DRD4 epistasis impacts prefrontal cortex function underlying response control. *Cereb Cortex* 23(6): 1453-62
51. Wong AH, Gottesman II, Petronis A (2005) Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Hum Mol Genet* 14: R11-R18
52. Abkarian S, Sung-Huang H (2009) Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation. *Biol Psychiatry* 65: 198-203
53. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Zarate CA (2011) Histone deacetylases and mood disorders: epigenetic programming in gene-environment interactions. *CNS Neurosci Ther* 17(6): 699-704
54. Labrie V, Pai S, Petronis A (2012) Epigenetics of major psychosis: progress, problems and perspectives. *Trends Genet* 28(9): 427-35
55. Fatemi HS, Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bull* 35(3): 528-48
56. Liu CY, Sawa A, Jaaro-Peled H (2012) Better understanding of mechanisms of schizophrenia and bipolar disorder: from human gene expression profiles to mouse models. *Neurobiol Dis* 45(1): 48-56
57. Mirnics K, Levitt P, Lewis DA (2005) Critical appraisal of DNA microarrays in psychiatric genomics. *Biol Psychiatry* 60: 163-76
58. Glatt SJ, Cohen OS, Faraone SV, Tsuang MT (2011) Dysfunctional gene splicing as a potential contributor to neuropsychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B(4): 382-92
59. Perkins DO, Jeffries C, Sullivan P (2005) Expanding the “central dogma”: the regulatory role of non protein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10(1): 69-78
60. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. (2005) 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
61. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR (2007) Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 13(7): 269-277
  62. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a metaanalysis. *JAMA* 301(23): 2462-71

## Introduction

La pharmacogénétique est une division de la pharmacologie, qui étudie le rôle et l'impact des facteurs génétiques sur les effets cliniques attendus ou observés survenant lors de la prise d'un traitement. À ce titre, la pharmacogénétique a pour but d'identifier les sujets non-répondeurs à un médicament, d'aider à repérer les sujets à risque pour la survenue d'un événement indésirable, et enfin de préciser la dose la plus adaptée à chaque patient pour un traitement donné. La pharmacogénétique a deux domaines d'investigation fréquemment distingués, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. La pharmacocinétique s'intéresse aux voies biologiques impliquées dans l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme du médicament (de la prise du traitement à la cible pharmacologique). La pharmacodynamique cherche quant à elle à identifier les activités biologiques ciblées par le médicament (tout ce qui se passe en aval de l'activation de la cible). La pharmacogénétique correspond à l'étude des variants d'un ou plusieurs gènes (dénommés candidats), alors que la pharmacogénomique s'intéresse à l'ensemble du génome sans *a priori* quant à la nature des gènes impliqués.

Dans le champ des troubles psychiatriques, la pharmacogénétique vise donc à étudier si le patrimoine génétique du patient peut influencer sa réponse à tel ou tel médicament, la dose à laquelle il répondra à ce médicament ainsi que les effets indésirables que l'on devra plus particulièrement redouter [1]. Cette approche permet ainsi d'éclairer la prescription médicamenteuse du clinicien, afin d'accélérer et de maximiser la réponse thérapeutique et de minimiser les effets indésirables. De l'optimisation du rapport bénéfice/risque dépend l'alliance thérapeutique mais aussi l'observance du patient vis-à-vis de son traitement.

### N. Ramoz (✉)

Inserm UMR 894 Equipe 1  
Centre de Psychiatrie et Neurosciences  
2 ter, rue d'Alésia Uni – 75014 Paris  
CMME Hôpital Sainte-Anne Paris  
Université Paris V Descartes  
nicolas.ramoz@inserm.fr

### G. Voegeli

CMME, Hôpital Sainte-Anne  
100, rue de la Santé  
75674 Paris Cedex 14

### P. Gorwood

CMME, Hôpital Sainte-Anne  
Université Paris Descartes  
100, rue de la Santé  
75674 Paris Cedex 14

## Les outils d'exploration de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique

La pharmacogénétique est donc l'étude de variants génétiques de gènes candidats impliqués dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de tel médicament dans telle pathologie. La première étape est de définir le design de l'essai thérapeutique, dont dépend la stratégie d'analyse. Une première approche consiste à s'intéresser à un seul groupe de patients qui reçoit un traitement médicamenteux pendant une période donnée, à génotyper les polymorphismes génétiques de ces patients, et à rechercher une association entre la distribution des fréquences génotypiques chez ces patients et leur réponse au traitement. Une deuxième approche consiste à comparer répondeurs et non-répondeurs dans deux groupes distincts :

- un groupe reçoit le traitement contenant le principe actif ;
- et l'autre groupe reçoit un placebo.

Les patients ne savent pas s'ils reçoivent le traitement ou le placebo (« en aveugle »). Le génotypage permet de comparer la distribution allélique de chacun des quatre groupes :

- placebo répondeurs ;
- placebo non-répondeurs ;
- traitement répondeurs ;
- et traitement non-répondeurs.

Cette approche permet d'identifier et d'isoler l'effet placebo qui est inévitable : le fait même d'entrer dans un protocole clinique, et par ce biais de faire l'objet d'un suivi rapproché et attentif, va avoir un effet suggestif sur la reconnaissance par le patient d'effets bénéfiques liés au traitement. Une troisième approche consiste à donner, toujours en aveugle, le médicament à un groupe A et le placebo à un groupe B pendant une première séquence thérapeutique, puis d'inverser les prescriptions entre les groupes : le groupe A reçoit alors le placebo et le groupe B le traitement. La comparaison des répondeurs aux non-répondeurs permet alors de vérifier l'effet pharmacogénétique du ou des gènes sur le médicament. On parle alors d'un essai clinique « séquentiel » : il peut y avoir autant de séquences que de traitements testés, comme nous le verrons pour l'étude STAR\*D. L'étude « séquentielle », où les mêmes patients reçoivent successivement plusieurs traitements différents, s'oppose à l'essai clinique « en parallèle », où il existe un groupe de patients par traitement testé. Il existe enfin une quatrième stratégie possible, qui consiste à ajouter un groupe supplémentaire à chacune des précédentes approches, à savoir un groupe de sujets sains (ou contrôles) ne présentant pas le trouble psychiatrique. Après génotypage des gènes candidats de ces patients, la comparaison des distributions alléliques entre patients et contrôles permet de distinguer le rôle pharmacogénétique des

gènes candidats, du rôle de gènes de vulnérabilité génétique dans le trouble psychiatrique en question, *a priori* absents chez les sujets du groupe contrôle. On distingue par ailleurs les essais dits « ouverts », dans lesquels les patients constituant les groupes ne sont pas constitués au hasard, et donc peuvent être différents pour certaines caractéristiques cliniques (âge, sexe, comorbidités, etc.), des études dites « randomisées contrôlées » : une RCT (Randomized Controlled Trial) consiste à recruter des sujets éligibles, à les répartir aléatoirement dans les groupes d'études (tirage au sort), et à prescrire le médicament ou le placebo en aveugle, c'est-à-dire sans que le sujet (ni le médecin) ne connaisse son traitement (« double-aveugle »). C'est la procédure préférée dans un essai thérapeutique car de nombreuses variables cliniques sont impliquées dans la qualité de la réponse thérapeutique et la comparabilité entre les groupes est essentielle. Cependant, sur un plan strictement éthique, il peut être dérangeant de ne donner qu'un placebo à des personnes en souffrance psychique. C'est pourquoi de nombreuses études sont réalisées sans groupe placebo, ou bien en comparant le traitement testé à des traitements de référence, afin de vérifier l'efficacité du traitement testé et sa spécificité pharmacogénétique.

Une fois le protocole du traitement établi, les variants génétiques qui sont étudiés peuvent être de plusieurs types [2]. Le premier type de variation génétique concerne la répétition de séquences de nucléotides dans des zones non-codantes de l'ADN (promoteurs des gènes, introns, régions intergéniques, etc.). On en distingue deux types :

- les microsatellites, qui ont été identifiés par le Généthon en 1990 et dont les motifs répétés comprennent moins de 5 nucléotides ;
- et les minisatellites ou VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) dont les motifs comprennent de 10 à 100 nucléotides.

Ils peuvent être mis en évidence par une simple amplification en chaîne par polymérase (PCR). C'est le cas du VNTR localisé dans le promoteur du gène 5HTT/SLC6A4, codant pour le transporteur de la sérotonine, dénommé variant 5HTTLPR, et pour lequel il existe deux formes majeures, l'allèle long L et l'allèle court s. Ces deux allèles ont des propriétés biologiques différentes puisqu'être porteur de l'allèle L est associé à une expression du gène 5HTT/SLC6A4 trois fois plus importante que lorsque l'on est porteur de l'allèle s [3]. La combinaison de ces variants au niveau de nombreux allèles est profondément spécifique à chaque individu et constitue son « empreinte génétique ». Cependant, le nombre de variations de répétition de séquences de nucléotides est relativement réduit, ces polymorphismes couvrent donc le génome avec une faible résolution, ce qui constitue une limite de leur utilisation. Les polymorphismes nucléotidiques de séquence ou SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) sont l'autre grand type de variation génétique. Ce changement d'une base nucléotidique est généralement binaire. Son analyse est facilement automatisée et il existe plusieurs millions de SNP décrits à ce jour. Parmi ces SNP, certains ont un effet biologique bien

caractérisé, en particulier lorsqu'il change un acide aminé de la séquence protéique qu'il code (polymorphisme dit « fonctionnel »). Il est désormais possible de réaliser le génotypage de plusieurs centaines de milliers de SNP pour un individu grâce à une puce à ADN, ce qui a ouvert la voie à l'analyse pangénomique. Cela s'est traduit par le passage de la pharmacogénétique, analyse de variants de gènes candidats, à la pharmacogénomique, analyse de l'ensemble du génome d'une personne. Les conséquences directes de cette évolution technique sont la possibilité de regarder tous les gènes candidats pour un patient, mais aussi et surtout d'identifier de nouveaux gènes candidats et donc de nouvelles voies biologiques impliquées dans la réponse à un traitement, ou dans ses effets indésirables, comme nous allons le voir pour plusieurs troubles psychiatriques. Enfin, il faut garder à l'esprit que la définition de la réponse à un traitement dépend des pathologies et peut avoir de multiples définitions :

- une définition qualitative dichotomique (par exemple répondeur versus résistant) ou avec plusieurs catégories ;
- ou une définition quantitative, à l'aide d'échelles d'évaluation clinique (% d'amélioration). Ainsi, la réponse au traitement correspond souvent à une réduction de 50 % par rapport au score initial. La rémission, quant à elle, est souvent définie par le score seuil de l'échelle utilisée ou par la disparition de tous les symptômes.

---

## **Addiction et pharmacogénétique, l'exemple du traitement par la naltrexone dans l'alcool-dépendance et le gène du récepteur opioïde Mu 1**

La pharmacopée disponible dans le champ des addictions aux substances psychoactives est relativement restreinte avec une efficacité plus ou moins forte. Très peu de ces traitements ont fait l'objet d'études pharmacogénétiques, à l'exception de la naltrexone, traitement indiqué dans l'alcool-dépendance pour l'aide au maintien de l'abstinence.

Dans l'alcool-dépendance, on observe une activation du circuit de récompense impliquant les opioïdes endogènes : les récepteurs opioïdes de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens sont activés, provoquant un relargage dopaminergique dans la voie mésolimbique. Des études ont mis en évidence un variant dans le gène OPRM1, qui code pour le récepteur opioïde Mu 1. Ce variant, A118G ou SNP rs1799971, a pour conséquence de changer l'acide aminé 40 asparagine en acide aspartique (Asn40Asp) au niveau d'un site de glycosylation du récepteur [4]. La présence de cette mutation, qui constitue l'allèle G, augmente l'affinité de la bêta-endorphine (opiacé endogène) pour ce récepteur. De plus, la fixation de la bêta-endorphine sur le récepteur Mu 1 chez un sujet possédant

l'allèle G (porteur de la mutation) active trois fois plus fortement le récepteur que chez un sujet porteur de l'allèle A, non-muté [5]. Tout se passe donc comme si la consommation d'alcool par les porteurs (même hétérozygotes) de l'allèle G générerait une suractivation du circuit de la récompense, à l'origine d'un effet hédonique de l'alcool plus important chez ces individus. Plusieurs études ont en effet associé cette mutation à l'alcool-dépendance chez les adultes mais aussi aux conduites d'alcoolisation massive chez les adolescents.

La naltrexone agit comme un antagoniste compétitif des opioïdes, avec une très grande affinité pour le récepteur opioïde Mu 1 [6]. Elle diminue l'euphorie ressentie par le buveur, et donc le renforcement positif, en limitant dans le temps le relargage dopaminergique consécutif à la prise d'alcool. Plusieurs études pharmacogénétiques se sont donc attachées à montrer qu'être porteur de cette mutation (allèle G) était un facteur prédictif de la bonne réponse au traitement par naltrexone. Ainsi, les premiers travaux, réalisés sur des cohortes avec des petits effectifs de, respectivement 45, 71, 131 et 146 patients, rapportaient une réduction du pourcentage de rechute chez les patients porteurs de l'allèle G et traités par la naltrexone par rapport aux homozygotes A/A [7-9]. Par ailleurs, une récente méta-analyse portant sur les six principales études conclut à un taux de rechute significativement diminué chez les patients porteurs de l'allèle G par rapport aux patients homozygotes A/A, avec une valeur de  $p=0,03$ , un rapport des cotes (RC) ou *Odd Ratio* (OR)=1,97 et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %=1,06 à 3,66) [10]. En revanche, il n'y avait pas de différence sur le taux d'abstinence entre les porteurs de la mutation et les génotypes A/A ( $p=0,73$ ; OR=0,89; IC 95 %=0,45-1,74). La présence d'un groupe placebo pour lequel n'était retrouvé aucune association avec ce SNP confirmait la spécificité de l'effet pharmacogénétique de ce variant dans le traitement par naltrexone chez les patients alcool-dépendants. Cette méta-analyse montre l'importance de recruter de grandes cohortes mais aussi d'utiliser un comparateur, qu'il s'agisse d'un placebo, d'un autre médicament ou d'une autre prise en charge thérapeutique. Malheureusement, l'utilisation d'un placebo est loin d'être la règle dans les essais cliniques, notamment en addictologie. Une réelle avancée thérapeutique serait donc de savoir si le bénéfice exclusif de la naltrexone aux patients qui ont de réelles chances d'être améliorés ne faciliterait pas une prescription plus appropriée. De plus, il n'y aurait pas d'association entre ce variant et l'alcool-dépendance, ni pour les autres psychotropes, d'après une méta-analyse ayant étudié plus de 8 000 patients [11]. Cependant, la récente étude chez 295 alcool-dépendants, ainsi que d'autres travaux, montrent que les porteurs de l'allèle G du variant A118G du gène OPRM1 ont un effet hédonique de l'alcool plus important par comparaison avec les sujets porteurs du génotype A/A, sans effet sur la sédation et le *craving* (ou désir irrésistible) induits par l'alcoolisation [12]. Donc ce variant du gène OPRM1 a potentiellement des effets pharmacogénétiques mais aussi un rôle sur les effets ressentis par les patients

alcoolo-dépendants lors de la prise d'alcool. Il serait souhaitable que des études puissent à l'avenir étudier l'intérêt de l'utilisation de la pharmacogénétique dans l'élaboration de la stratégie médicamenteuse proposée aux patients alcoolo-dépendants en pratique clinique. Cela permettrait que la naltrexone puisse être préférentiellement prescrite aux patients qui en tireront le plus grand bénéfice.

### **Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), deux traitements, méthylphénidate et atomoxetine, et deux cibles pharmacogénétiques spécifiques, les gènes des transporteurs DAT1 et NET1**

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble fréquent (5-7%), qui impliquerait des facteurs génétiques pour près de 76% des cas [13]. Les principaux traitements médicamenteux indiqués dans le TDAH sont les psychostimulants dont le plus utilisé est le méthylphénidate. Il agit essentiellement comme un inhibiteur de la recapture de la dopamine en bloquant le transporteur de recapture de la dopamine (codé par le gène DAT1/SLC6A3) situé au niveau de la fente synaptique. Cela a pour conséquence une augmentation de la dopamine intrasynaptique. En effet, la déplétion dopaminergique est impliquée dans le défaut d'inhibition et dans les anomalies du système de renforcement observé dans le TDAH. Les études de pharmacogénétique chez les adolescents présentant un TDAH se sont focalisées sur l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate, avec pour cibles les gènes dopaminergiques et principalement le gène DAT1. On a ainsi mis en évidence un polymorphisme VNTR fonctionnel dans la région terminale non-codante du gène DAT1. Le fait d'être porteur du génotype 10/10 répétitions semble associé à une moins bonne réponse au traitement. Ce travail réalisé sur des cohortes d'effectifs modestes, comme dans cette étude portant sur une cohorte de 141 adolescents français [14], a été par la suite confirmé par d'autres études et par plusieurs méta-analyses : l'une d'elles, réalisée sur 475 patients, confirmait l'effet délétère de l'allèle 10/10 sur la réponse au méthylphénidate (OR=0,46 et IC 95%=0,28-0,76) [14,15]. Une récente revue de la littérature répliquait ces résultats chez les patients adultes TDAH [16].

D'autres gènes candidats, tels que le gène DRD4 codant pour le récepteur D4 de la dopamine, le récepteur adrénergique alpha 2A codé par le gène ADRA2A, ou le gène COMT codant pour la catéchol-O-méthyl-transférase (l'enzyme qui catabolise la dopamine en noradrénaline), ont aussi été associés à des variations dans la réponse au méthylphénidate dans le TDAH [15,17]. Par exemple, l'allèle

4 répétitions du variant VNTR du gène DRD4 a été associé à une moins bonne réponse au méthylphénidate.

L'avènement de la pharmacogénomique, avec le criblage pangénomique qu'elle implique, a permis la mise en évidence d'autres cibles génétiques que celles liées aux quelques gènes d'intérêt mis en cause dans la physiopathologie du TDAH. Une étude en GWAS (*Genome Wide Association Study*) menée chez 187 adolescents porteurs d'un TDAH a montré une association entre la réponse au méthylphénidate et des variants du gène GRM7 (codant le récepteur 7 métabotropique au glutamate), ainsi que deux variants du gène NET1/SLC6A2 codant le transporteur de la noradrénaline [18].

Un autre traitement médicamenteux du TDAH, l'atomoxétine, qui inhibe de façon sélective le transporteur de recapture de la noradrénaline NET1 codé par le gène NET1/SLC6A2, a également fait l'objet d'études pharmacogénétiques. L'atomoxétine est métabolisée par le cytochrome CYP2D6 et plusieurs études se sont intéressées à ce cytochrome pour comprendre les variations de réponse à l'atomoxétine chez les patients TDAH. Ainsi, un premier travail, réalisé sur 609 adolescents, a montré que les porteurs de l'allèle du gène CYP2D6 associé à un phénotype « métaboliseur lent » présentaient une meilleure réponse que les patients porteurs de l'allèle associé au phénotype « métaboliseur rapide » [19]. Ce résultat de pharmacocinétique démontre combien il est important de définir le profil de métabolisation de chaque patient afin de proposer un dosage adéquat. Un autre travail s'est intéressé à la cible du traitement, le transporteur de recapture de la noradrénaline NET1. L'analyse de 108 SNP au niveau du gène codant pour ce récepteur (NET1/SLC6A2) a clairement montré une association entre plusieurs de ces variants et une réponse positive à l'atomoxétine [20]. Cette association était observée significativement dans deux populations d'adolescents TDAH traités, respectivement de 160 et 105 sujets, qui se différenciaient seulement par l'âge de début du trouble (plus élevé dans la seconde population), et le pourcentage de sujets d'origine caucasienne (respectivement de 96 % et 54 %) [20]. Des analyses fonctionnelles sont désormais nécessaires afin de comprendre le mécanisme moléculaire qui expliquerait cette association. On peut vraisemblablement imaginer que les différents variants de ce gène modulent l'affinité du transporteur de l'adrénaline pour l'atomoxétine, entraînant une meilleure ou une moindre inhibition de la recapture de l'adrénaline. Plusieurs travaux avancent également qu'il existerait des associations entre les variants du gène NET1/SLC6A2 et le trouble TDAH en lui-même, mais de récentes méta-analyses reprenant plusieurs études en GWAS modèrent l'existence d'un tel lien [21,22], qui pourrait simplement résulter d'un déséquilibre de liaison avec d'autres mutations impliquées. Une fois encore, les mécanismes de génétique moléculaire entre la pathologie et son association pharmacogénétique doivent être mieux disséqués afin de proposer un traitement médicamenteux personnalisé en fonction du patrimoine génétique du patient.

## Antipsychotique, schizophrénie et psychoses, pharmacogénétique et pharmacogénomique

Depuis les premières découvertes, dans les années 1950, des premiers neuroleptiques, ceux-ci ont révolutionné la prise en charge des patients souffrant de troubles psychotiques, leur donnant accès à une vie en dehors des murs de l'hôpital psychiatrique. L'enrichissement de cette classe thérapeutique par les antipsychotiques de nouvelle génération a ensuite permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients, en limitant les effets secondaires souvent stigmatisant des neuroleptiques classiques. De nombreux travaux portant sur de petites cohortes (quelques dizaines de patients) ont recherché une association pharmacogénétique entre schizophrénie et réponse aux antipsychotiques. En fait, beaucoup d'associations positives mises en évidence par ces travaux n'ont pas été confirmées par la suite. Par exemple, le variant gly9 dans le gène *DRD3*, codant le récepteur dopaminergique D3, était associé non pas à la réponse pharmacogénétique mais à la survenue de dyskinésies tardives [23]. Cette association pouvait être retrouvée pour d'autres variants de gènes candidats tels que *HTR2A* et *HTR2C* codant les récepteurs 2A et 2C à la sérotonine. D'autres travaux se sont depuis concentrés sur les autres effets indésirables, et notamment la prise de poids. Des revues de la littérature ont rassemblé des travaux concernant plusieurs gènes d'intérêt : des gènes impliqués dans ce qu'on connaît de la physiopathologie de la schizophrénie (les récepteurs de la dopamine 2, 3 et 4, les récepteurs de la sérotonine 2A, 2C, 6, le transporteur de la sérotonine, la catéchol-O-méthyltransférase, impliquée dans le catabolisme de la dopamine), mais aussi des gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments antipsychotiques (les cytochromes *CYP2D6* et *CYP1A2*) [24-26]. Il faut cependant reconnaître des limites aux antipsychotiques de deuxième génération, à qui on fait souvent le procès, en partie justifié, d'avoir remplacé les effets secondaires neurologiques des anciens neuroleptiques par des effets secondaires métaboliques parfois tout aussi gênants.

L'essai clinique CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) a cherché à comparer l'efficacité des différents antipsychotiques sur une grande cohorte de patients schizophrènes : 1460 patients ont participé à cet essai séquentiel où les patients étaient sélectionnés au hasard pour recevoir un des quatre antipsychotiques atypiques que sont l'olanzapine, la quetiapine, la rispéridone et la ziprasidone, ou un traitement par perphénazine (ancien neuroleptique). Ce travail montre un léger avantage en faveur de la prise de l'olanzapine, mais au prix d'une augmentation significative des effets indésirables métaboliques (prise de poids, dyslipidémies) [27]. Ces résultats prennent toute leur importance lorsque l'on considère que les effets indésirables des traitements sont une cause essentielle de mauvaise observance, voire de rupture de traitement chez

ces patients, ce qui génère rechutes et hospitalisations. À partir de la cohorte CATIE, les études pharmacogénétiques se sont multipliées pour rechercher les déterminants génétiques de la réponse aux antipsychotiques. L'une d'elle a mis en évidence 20 variants génétiques (de type SNPs) au niveau de gènes d'intérêt pour la schizophrénie, qui étaient significativement associés à la réponse thérapeutique [28]. À un autre niveau, les études pharmacogénomiques ont l'avantage de pouvoir mettre au jour des anomalies au niveau de gènes dont on n'aurait pas soupçonné qu'ils puissent être impliqués. L'une d'elles a analysé 500 000 SNP au niveau du génome de 738 patients schizophrènes [29] : le criblage pangénomique a alors pu permettre de proposer de nouvelles voies biologiques, potentiellement impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie comme dans la réponse aux traitements antipsychotiques. Un autre travail a choisi cette même approche pangénomique en se focalisant sur la réponse à la rispéridone [30]. Ce travail a été réalisé sur une population d'origine japonaise de 108 patients traités. Parallèlement, une étude génétique sur 1564 sujets souffrant de schizophrénie *versus* 3862 contrôles a permis de tester les meilleurs marqueurs pharmacogénétiques associés initialement. Enfin, ces deux approches étaient couplées à des analyses chez l'animal, recherchant les effets de la rispéridone sur l'expression des gènes dans le cerveau. Ce travail a permis de mettre en évidence le gène PDE7B impliqué dans la dégradation de l'AMPc, gène qui code pour une enzyme faisant partie d'une voie métabolique préalablement considérée comme associée à la schizophrénie [30]. Enfin, l'intérêt de la pharmacogénomique des antipsychotiques s'est aussi tourné vers les effets indésirables des antipsychotiques, et les travaux sur la cohorte CATIE ont mis en évidence des voies biologiques spécifiques intéressantes [31].

---

## Dépression, antidépresseurs, pharmacogénétique et pharmacogénomique

Les études de pharmacogénétique dans le traitement de la dépression existent depuis plus de 15 ans. Le principal modèle de la dépression met en jeu la voie sérotoninergique : cette voie, altérée chez les patients souffrant d'une dépression, est également la cible de la plupart des traitements antidépresseurs. Il était donc logique que la recherche pharmacogénétique se penche en priorité sur des gènes d'intérêt en rapport avec le système sérotoninergique. Une des premières études portait sur l'analyse du variant VNTR 5HTTLPR dans la région promotrice du gène 5HTT/SLC6A4, codant pour le transporteur de la sérotonine, chez des patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) et traités par la paroxétine, un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) [32]. Ce travail montrait très clairement que les sujets

porteurs de l'allèle L (N=42) avaient une bien meilleure réponse à la paroxétine que les sujets porteurs du génotype s/s (N=16). En effet, après 4 semaines de traitement, leur score HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale* qui évalue cliniquement l'intensité des symptômes dépressifs) avait diminué de moitié alors que les génotypes s/s n'avaient vu leur score HAM-D diminuer que de 25%. Cette étude montre que l'allèle s du 5HTTLPR, qui est associé à une réduction de l'expression du gène du transporteur de la sérotonine, est aussi associé à une mauvaise réponse à un antidépresseur de type ISRS. Il a par ailleurs été identifié comme un gène de vulnérabilité à la dépression et au stress comme l'a montré la méta-analyse de Karg *et al.*, d'après 56 études sur un total de plus de 40 000 patients [33]. Ces études montrent clairement le lien entre les variants d'un gène impliqué dans une voie biologique altérée dans la dépression, la voie de la sérotonine, mais aussi leur implication dans les différences de réponse à un traitement antidépresseur.

Un autre travail, mené sur une cohorte de 294 patients allemands déprimés (cohorte MARS, *Munich Antidepressant Response Signature*), a criblé 57 variants dans 8 gènes (CRH, AVP, NR3C1, BAG1, STUB1, TEBP, FKBP4 et FKBP5). Ces gènes codent pour des protéines intervenant au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (axe HPA) et plus particulièrement dans la voie du cortisol [34]. En effet, de nombreuses études laissent à penser que cet axe serait hyperactivé chez les personnes souffrant de dépression, comme si elles étaient soumises en permanence à un stress auquel l'activation corticotrope serait la réponse adaptative. De nombreuses incertitudes subsistent pourtant quant à son rôle exact et les hypothèses sont nombreuses, entre celle d'une neurotoxicité du cortisol, celle de l'hyperactivité corticotrope comme marqueur de vulnérabilité à la dépression, ou celle d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe HPA. Nombreuses sont donc les études pharmacogénétiques qui ont pris pour gènes d'intérêt ceux mis en jeu dans la voie du cortisol. Dans cette étude sur la cohorte MARS, l'association pharmacogénétique mise en évidence impliquait plusieurs SNPs couvrant le gène FKBP5, qui code pour une protéine cochaperon des récepteurs aux glucocorticoïdes [34]. Cette association était observée indifféremment chez les patients traités par des ISRS, par des antidépresseurs tricycliques, ou par la mirtazapine, un antidépresseur tétracyclique. Ce travail a par ailleurs montré une corrélation entre le niveau d'expression protéique de FKBP5, les génotypes des patients, ainsi que le taux de cortisol plasmatique. Ainsi, les patients porteurs des SNPs favorisant l'expression protéique de FKBP5, qui étaient capables de moduler leur réponse au stress en régulant leur axe corticotrope, étaient aussi ceux qui répondaient plus favorablement au traitement antidépresseur. Cela vient appuyer qu'un des mécanismes d'action des antidépresseurs serait une *down regulation*, ou une moindre régulation, de l'axe corticotrope embrasé dans la dépression. Là encore, l'approche pharmacogénétique met en lumière une voie biologique

vraisemblablement impliquée à la fois dans la physiopathologie de la dépression mais également dans les mécanismes de la réponse aux traitements. Depuis, la cohorte MARS a fait l'objet d'une étude pharmacogénomique. Ce travail portait sur cette cohorte ainsi que sur une autre cohorte de 361 patients sous antidépresseur pour un EDM. Il a pu mettre en évidence d'autres voies biologiques, dont 41 gènes réunis dans trois clusters centrés sur la fibronectine, l'ADAMTS et l'endothéline 1 [35]. Ces trois gènes, qui nécessiteront plus de travaux afin que l'on comprenne leur implication potentielle dans le mécanisme d'action des antidépresseurs, n'auraient probablement jamais fait l'objet d'études ciblées sur des gènes d'intérêt, et n'ont pu être mis en lumière que grâce à ces techniques de pharmacogénomique. Ce travail a par la suite été répliqué dans la cohorte STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), dans laquelle les patients ont eu des traitements alternatifs séquencés pour soulager leur dépression [35]. Ainsi, dans la cohorte STAR\*D, 4 000 patients américains avec un EDM ont été traités successivement par un ou plusieurs antidépresseurs : 2 000 d'entre eux ont reçu du citalopram, 883 de la sertraline, du bupropion ou de la venlafaxine, 255 de la mirtazapine ou de la nortriptydine [36]. L'intensité de la symptomatologie dépressive était prospectivement évaluée par l'échelle HAM-D, à 17 items, ainsi que par l'inventaire rapide des symptômes de dépression ou QIDS (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*), à 16 items. La réponse au traitement était définie par une réduction de 50% de la QIDS et la rémission par un score de la QIDS inférieur à 6. Les nombreuses publications qui se sont appuyées sur la cohorte STAR\*D ont permis de mettre en évidence plusieurs gènes associés à une réponse positive au traitement ou même à une rémission, et parmi eux, le gène codant le transporteur de la sérotonine 5HTT/SLC6A4, le récepteur de la sérotonine 2A (gène HTR2A), le gène FKBP5 (qui avait déjà été criblé par l'étude de Lekman en 2010 [37], ou encore les gènes GRIA3 et GRIK2, codant pour des récepteurs glutamatergiques [36-38]. Outre les gènes mis en jeu dans les voies des neurotransmetteurs, les études pharmacogénétiques basées sur STAR\*D ont elles aussi permis de cibler des gènes impliqués dans la voie de l'axe HPA (mais différents de FKBP5). Parmi eux, on retrouve notamment les gènes codant pour le facteur de libération de la corticotropine (CRF ou CRH pour *corticotropin-releasing hormone*), ses récepteurs 1 et 2 (gènes CRHR1 et CRHR2) et sa protéine de liaison codée par le gène CRHBP, qui sont associés à la réponse au citalopram [39]. D'autres travaux antérieurs sur de plus petites cohortes avaient déjà rapporté des associations entre ces gènes de la voie du cortisol et la réponse pharmacogénétique aux antidépresseurs, mais aussi entre ces gènes et la maladie dépressive elle-même [40-43].

Il existe enfin une troisième grande cohorte, créée pour être dédiée à la pharmacogénétique de la dépression : la cohorte GENDEP (*Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression*). Elle est constituée de 811 patients européens déprimés traités par l'escitalopram (ISRS) (N=394) ou la nortriptyline (un tricyclique

agissant sur le transporteur de la noradrénaline) (N=312). Dans cette cohorte, l'étude de gènes candidats a montré une association pharmacogénétique avec les gènes HTR2A (récepteur de la sérotonine) et NR3C1 (récepteur aux glucocorticoïdes) pour l'escitalopram, et entre le gène NET1/SLC6A2 (transporteur de la noradrénaline) pour la nortriptyline [44]. Une étude pharmacogénomique, basée sur le génotypage de 610 000 SNPs sur les patients de la cohorte GENDEP, a quant à elle mis en évidence des associations pharmacogénétiques spécifiques pour chacun des traitements [45]. Elle a permis de suggérer de nouvelles voies biologiques candidates : la voie de l'interleukine 11 (IL11) pour l'escitalopram et celle de l'uronyl 2-sulphotransférase (UST) pour la nortriptyline [45]. Des études similaires sur STAR\*D ou MARS avaient elles aussi soulevé de nouvelles pistes, dont on ne comprend pas toujours bien le rôle exact. L'étude pharmacogénomique sur STAR\*D avait ainsi identifié le gène UBE3C codant l'ubiquitine ligase E3C (UBE3C), le gène BMP7 codant la protéine de la morphogénèse osseuse 7 et le gène RORA codant le récepteur nucléaire orphelin alpha [46]. Celle sur la cohorte MARS, *via* le génotypage de 426 000 SNP, a rapporté des variants dans le gène CDH17 de la cadhérine 17 et le gène EPHB1 du récepteur éphrine de type B1 [35]. Depuis, une méta-analyse des différents GWAS publiés sur ces trois cohortes a été réalisée. En 2012, la première méta-analyse pharmacogénomique, portant sur 1 790 patients, n'avait pas permis d'identifier un variant significativement associé à la réponse au médicament [47], mais la seconde méta-analyse, sur un total de 2 256 patients déprimés traités par antidépresseur, montre une association significative entre la réponse au traitement et un SNP dans le gène MYO10, codant pour la myosine 10 [48]. Elle retrouve également des associations entre la rémission sous traitement et des variants situés dans des régions intergéniques, dont le rôle reste encore à être défini [48]. Enfin, plusieurs travaux se sont focalisés sur les effets indésirables dans la réponse pharmacogénétique aux antidépresseurs [49], et en particulier sur l'un des plus lourds de conséquences, le risque suicidaire en début de traitement antidépresseur. Une mise en garde de l'agence américaine du médicament (*Food Drug Administration*) parue en 2004 et révisée en 2007, attire en effet l'attention sur l'augmentation des idées et des comportements suicidaires durant la phase précoce de la prise d'un traitement antidépresseur, ainsi que sur la morbi-mortalité qui en découle. Cette notion ancienne, connue sous le terme de « levée d'inhibition », repose sur la notion que le traitement antidépresseur permettrait de lever le ralentissement psychomoteur présenté par les patients, avant d'agir sur les affects et les cognitions dépressives. Ce que semblent démontrer les derniers travaux d'épidémiologie est que le risque suicidaire induit par les antidépresseurs est dépendant de l'âge : les antidépresseurs augmenteraient le risque suicidaire chez les adolescents alors qu'il conférerait à l'inverse une protection contre ce même risque chez les plus de 65 ans. D'autres facteurs tels que les comorbidités de troubles mentaux, d'anxiété, d'abus d'alcool et autres

substances psychotropes augmenteraient également le risque suicidaire sous antidépresseur. Il existe actuellement une très grande activité de recherche, en pharmacogénétique comme en pharmacogénomique, pour identifier les facteurs génétiques de vulnérabilité ou de protection vis-à-vis de ce risque. Ainsi, de nombreuses études ont été publiées à ce jour, dont plusieurs ont été réalisées dans les grandes cohortes que sont STAR\*D, MARS et GENDEP [50]. Elles définissaient la recrudescence des idées suicidaires sous traitement antidépresseur par l'augmentation d'un ou deux points à l'item « idées suicidaires » sur l'échelle utilisée pour évaluer la symptomatologie dépressive (QIDS ou HAM-D). Les travaux portant sur la cohorte STAR\*D ont identifiés le gène CREB1 (facteur de transcription) et les gènes GRIA3 et GRIK2 (récepteurs au glutamate). Pour la cohorte GENDEP, neuf gènes ont été identifiés dont le BDNF codant un facteur neurotrophique ainsi que son récepteur, codé par le gène NTRK2. Ces gènes avaient précédemment été associés au risque suicidaire, indépendamment de la présence d'une dépression [50]. Concernant les autres effets indésirables des antidépresseurs, des analyses et méta-analyses pharmacogénétiques ont permis d'observer un effet protecteur de l'allèle long du VNTR 5HTTLPR, à partir de 9 études (OR=0,64), et un effet de vulnérabilité avec le génotype G/G pour le variant -1438 au niveau du promoteur du gène d'un récepteur à la sérotonine (HTR2A) (OR=1,91) pour des symptômes gastro-intestinaux [49]. Ces travaux montraient aussi la spécificité de ces effets indésirables et des données de pharmacogénétique de ces deux gènes pour les ISRS [49].

---

## Conclusion

Les travaux de pharmacogénétique et de pharmacogénomique, dont il est ici donné un aperçu, ont trois intérêts essentiels. L'intérêt le plus évident est de pouvoir dégager des facteurs génétiques prédictifs d'une bonne réponse au traitement, et à l'inverse d'expliquer la non-réponse de certains patients à des traitements médicamenteux dont l'efficacité a par ailleurs été prouvée. Le deuxième intérêt est de pouvoir anticiper la survenue d'effets secondaires dont l'impact peut être important : un passage à l'acte suicidaire chez un patient déprimé, une rupture de traitement chez un patient schizophrène, expliqué par un effet secondaire jugé trop invalidant. Le troisième intérêt est de pouvoir orienter la recherche vers de nouvelles voies physiopathologiques qui n'auraient peut être pas été spontanément explorées par les chercheurs si ces cibles n'avaient pas été pointées par des études pharmacogénétiques. C'est l'avantage particulier des études pharmacogénomiques, qui ne se restreignent pas à l'étude des seules voies sur lesquelles des théories physiopathologiques sont déjà élaborées.

La révélation de nombreux nouveaux gènes dans les études récentes de psychopharmacogénétique suscite un fort intérêt, mais il est important de rappeler ici que ce domaine de recherche reste fragile. Pouvoir tester des centaines de milliers de variants génétiques chez des milliers de patients traités par différents psychotropes ne constitue pas l'étape finale. En effet, de nombreux paramètres ne sont pas contrôlés dans ces études ce qui en limite fortement la puissance. Ces études partent en effet du principe que (a) tous les sujets ont la même maladie, (b) qu'ils prennent bien leur traitement, (c) ont un taux sanguin qui autorise l'observation d'un effet biologique, (d) que le médicament atteint bien sa cible cérébrale, (e) que la maladie est suffisamment comparable d'un sujet à l'autre pour que l'on mette sur un pied d'égalité les réponses thérapeutiques, ou encore (f) que la cinétique de la réponse au traitement est suffisamment homogène pour se contenter d'une mesure identique pour tous avec une même date de visite finale. Certes, différents stratagèmes permettent parfois de réduire ces limites, mais rarement de les contrôler totalement.

D'autre part, les criblages pangénomiques (GWAS) soulèvent des problèmes méthodologiques non complètement résolus. Avec 500 000 tests, comment repérer le rôle d'un marqueur de faible poids ? En gardant un seuil de 5 % d'erreur, garder ce seuil voudrait dire que 25 000 marqueurs vont être statistiquement associés à la réponse thérapeutique uniquement par hasard. La correction de Bonferroni, qui protège de ce problème, voudrait dire que le  $p$  de significativité doit être modifié pour devenir  $1.10^{-7}$  (une chance sur 10 millions), bien difficile à atteindre pour un gène ayant un poids modeste dans la réponse au traitement. Ce problème est particulièrement sensible lorsque l'on recherche des gènes de vulnérabilité, non-déterminants. Leur poids sera forcément limité, assez peu compatible avec des seuils de significativité aussi bas. Les risques de conclusion par excès (faux positifs) ou par défaut (faux négatifs) sont donc encore élevés. L'étape ultérieure sera l'utilisation de ces données pharmacogénétiques en pratique clinique, pour répondre à la question centrale qui se pose au clinicien : quel traitement, chez quel patient, et à quelle posologie ? Cette démarche thérapeutique n'existe pour l'instant que dans certaines spécialités comme la cancérologie ou en médecine infectieuse, spécialités dans lesquelles les traitements proposés peuvent se révéler être efficaces mais parfois fortement délétères. C'est le cas par exemple de la molécule d'abacavir, un puissant inhibiteur de la transcriptase inverse prescrit chez les patients infectés par le VIH. Chez certains patients, porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 du complexe majeur d'histocompatibilité, la prise du médicament entraîne ainsi un syndrome d'hypersensibilité (forte fièvre, rash cutané, dyspnée et troubles digestifs) pouvant aller jusqu'à menacer le pronostic vital. Avant de prescrire ce traitement, il est donc recommandé de dépister la présence de cet allèle HLA-B\*5701.

Dans le champ de la psychiatrie, les perspectives d'avenir de la pharmacogénétique sont donc celles d'une application grandissante à la pratique clinique. Par

ailleurs, le couplage de la pharmacogénétique aux autres approches de recherche (neuro-imagerie, électrophysiologie, sciences neurocognitives, protéomique) est fortement attendu, facilitant le repérage des gènes impliqués car utilisant des mesures plus directes de leur impact (en accord avec la notion d'endophénotype).

---

## Références

1. Gorwood P, Hamon M (2006) Psychopharmacogenetics. Springer-Verlag, New York
2. Ramoz N, Gorwood P (2012) La recherche génétique en psychiatrie. In Guelfi JD, Rouillon F (eds) Manuel de Psychiatrie 2<sup>e</sup> Édition. Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux, p 46-50
3. Heils A, Teufel A, Petri S, *et al.* (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Neurochem* 66: 2621-4
4. Hoehe MR, Köpke K, Wendel B, *et al.* (2000) Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 9: 2895-908
5. Bond C, LaForge KS, Tian M, *et al.* (1998) Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 9608-13
6. Peng X, Knapp BI, Bidlack JM, Neumeyer JL (2007) Pharmacological properties of bivalent ligands containing butorphan linked to nalbuphine, naltrexone, and naloxone at mu, delta, and kappa opioid receptors. *J Med Chem* 50: 2254-8
7. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, *et al.* (2003) A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 28: 1546-52
8. Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, *et al.* (2007) Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res* 31: 555-63
9. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, *et al.* (2008) An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies

- and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 65: 135-44
10. Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, *et al.* (2012) Association of  $\mu$ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* 17: 505-12
  11. Arias A, Feinn R, Kranzler HR (2006) Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 83: 262-8
  12. Ray LA, Bujarski S, MacKillop J, *et al.* (2013) Subjective response to alcohol among alcohol-dependent individuals: effects of the mu-opioid receptor (OPRM1) gene and alcoholism severity. *Alcohol Clin Exp Res Suppl*: E116-24
  13. Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, *et al.* (2011) Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 69: 69R-76R
  14. Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, *et al.* (2008) Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1425-30
  15. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, *et al.* (2011) Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 1129-39
  16. Contini V, Rovaris DL, Victor MM, *et al.* (2013) Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 550-60
  17. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA (2010) A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 11: 407-19
  18. Mick E, Neale B, Middleton FA, *et al.* (2008) Genome-wide association study of response to methylphenidate in 187 children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1412-8
  19. Michelson D, Read HA, Ruff DD, *et al.* (2007) CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 242-51
  20. Ramoz N, Boni C, Downing AM, *et al.* (2009) A haplotype of the norepinephrine transporter (Net) gene *Slc6a2* is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacology* 34: 2135-42

21. Kim JW, Biederman J, McGrath CL, *et al.* (2008) Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry* 13: 624-30
22. Neale BM, Medland SE, Ripke S, *et al.* (2010) Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 884-97
23. Lerer B, Segman RH. (2006) Pharmacogenetics of antipsychotic therapy: pivotal research issues and the prospects for clinical implementation. *Dialogues Clin Neurosci* 8: 85-94
24. Risselada AJ, Mulder H, Heerdink ER, Egberts TC (2011) Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review. *Pharmacogenomics* 12: 1213-27
25. Zhang JP, Malhotra AK (2011) Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7: 9-37
26. Koning JP, Vehof J, Burger H, *et al.* (2012) Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 727-36
27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, *et al.* (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-23
28. Liu Q, Jamba M, Patrick C 3<sup>rd</sup>, *et al.* (2012) Targeted pharmacogenetic analysis of antipsychotic response in the CATIE study. *Pharmacogenomics* 13: 1227-37
29. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, *et al.* (2011) Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry* 16: 76-85
30. Ikeda M, Tomita Y, Mouri A, *et al.* (2010) Identification of novel candidate genes for treatment response to risperidone and susceptibility for schizophrenia: integrated analysis among pharmacogenomics, mouse expression, and genetic case-control association approaches. *Biol Psychiatry* 67: 263-9
31. Adkins DE, Aberg K, McClay JL, *et al.* (2011) Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 16: 321-32
32. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, *et al.* (2000) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20: 105-7

- 2
33. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S (2011) The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 68: 444-54
  34. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, *et al.* (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 36: 1319-25
  35. Ising M, Lucae S, Binder EB, *et al.* (2009) A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry* 66: 966-75
  36. Laje G, Perlis RH, Rush AJ, McMahon FJ (2009) Pharmacogenetics studies in STAR\*D: strengths, limitations, and results. *Psychiatr Serv* 60: 1446-57
  37. Lekman M, Laje G, Charney D, *et al.* (2008) The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Cohort. *Biol Psychiatry* 63: 1103-10
  38. Horstmann S, Lucae S, Menke A, *et al.* (2010) Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 35: 727-40
  39. Binder EB, Owens MJ, Liu W, *et al.* (2010) Association of polymorphisms in genes regulating the corticotropin-releasing factor system with antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry* 67: 369-79
  40. Licinio J, O'Kirwan F, Irizarry K, *et al.* (2004) Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry* 9: 1075-82
  41. Papiol S, Arias B, Gastó C, *et al.* (2007) Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. *J Affect Disord* 104: 83-90
  42. Binder EB, Nemeroff CB (2010) The CRF system, stress, depression and anxiety--insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 15: 574-88
  43. Velders FP, Kuningas M, Kumari M, *et al.* (2011) Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: a candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology* 36: 1053-61
  44. Uher R, Huezo-Diaz P, Perroud N, *et al.* (2009) Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J* 9: 225-33
  45. Uher R, Perroud N, Ng MY, *et al.* (2010) Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry* 167: 555-64
  46. Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, *et al.* (2010) A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 67: 133-8

47. Tansey KE, Guipponi M, Perroud N, *et al.* (2012) Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: a genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. *PLoS Med* 9: e1001326
48. GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR\*D Investigators (2013) Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry* 170: 207-17
49. Kato M, Serretti A (2010) Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 15: 473-500
50. Perroud N (2011) Suicidal ideation during antidepressant treatment: do genetic predictors exist? *CNS Drugs* 25: 459-71

## INTRODUCTION

Il est maintenant largement établi que les patients atteints de maladies psychiatriques présentent des anomalies cérébrales diverses, à la fois structurelles et fonctionnelles. Cependant, à l'heure actuelle, les examens de neuro-imagerie ne sont pas encore utilisés directement dans le diagnostic positif des maladies psychiatriques. De fait, l'imagerie cérébrale ne sera utilisée que pour éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels neurologiques dont la présentation clinique est celle de troubles mentaux ou comportementaux pouvant en imposer pour des troubles psychiatriques (tumeur cérébrale, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, etc.).

La raison pour laquelle les examens de neuro-imagerie ne sont pas utilisés en pratique courante dans le diagnostic positif des maladies psychiatriques est que le système de classification des maladies psychiatriques, basé sur le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), permet certes une meilleure catégorisation clinique des maladies (et ainsi, l'optimisation des traitements donnés aux patients), mais n'a en revanche pas de réelles bases neurobiologiques solides [1]. En effet, l'hétérogénéité phénoménologique au sein même des catégories diagnostiques du DSM implique que chacun des troubles répertoriés ne saurait refléter des lésions cérébrales spécifiques. Ainsi, deux patients souffrant de schizophrénie paranoïde peuvent-ils présenter des symptômes cliniques fondamentalement différents, le DSM étant un outil diagnostique de type critériologique (nécessité de présenter x critères parmi ceux énoncés pour être susceptible d'être atteint de la maladie). Si l'un présente des idées délirantes de divulgation de la pensée alors que l'autre souffre d'idées délirantes de persécution et de référence, ces deux patients entrent certes dans la même catégorie diagnostique schizophrénie paranoïde, mais la variabilité de leurs symptômes suppose des corrélats neurobiologiques différents.

### G. Barbatat (✉)

Department of Psychiatry  
University of Cambridge  
Downing Site, Downing Street  
Cambridge CB2 3EB – United Kingdom  
g.barbalat@ucl.ac.uk

### N. Franck

Service Universitaire de Réhabilitation  
Centre hospitalier Vinatier  
CNRS UMR 5229 et Université Lyon 1  
98, rue Boileau – 69006 Lyon

D'autre part, les difficultés d'utilisation des examens d'imagerie dans le diagnostic positif des maladies psychiatriques sont aussi le résultat du chevauchement de certaines catégories diagnostiques du DSM. Par exemple, certains symptômes typiquement présents dans la schizophrénie paranoïde comme les symptômes psychotiques peuvent aussi se retrouver dans des catégories diagnostiques aussi distinctes que le trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques ou, *a minima*, dans certains troubles de la personnalité (par exemple, le trouble de la personnalité *borderline*). De même, les troubles psychiatriques dont sont atteints les patients sont souvent associés à des troubles comorbides, qui peuvent eux-mêmes s'accompagner d'anomalies neurobiologiques diverses.

En psychiatrie, les examens de neuro-imagerie sont plutôt utilisés dans le domaine de la recherche neuroscientifique afin de mieux comprendre la physiopathologie des maladies, en précisant quelles aires cérébrales dysfonctionnent, comment la connectivité entre les aires cérébrales s'établit, quels systèmes de neurotransmetteurs sont dysfonctionnels, ou encore comment les traitements médicamenteux peuvent améliorer les symptômes de la maladie. Pour cela, on comparera au cours d'études scientifiques les activations moyennes d'un groupe de patients avec les activations moyennes d'un groupe de sujets indemnes de la maladie (dits sujets contrôles). En revanche, à l'heure actuelle, il n'est pas possible d'associer à une maladie psychiatrique particulière des signes spécifiques à l'examen de neuro-imagerie afin de définir les lésions cérébrales reliées à l'état psychique d'un individu donné.

Hormis son rôle dans le diagnostic différentiel ou dans la meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies psychiatriques, l'imagerie cérébrale présente certaines implications thérapeutiques permettant par exemple de comprendre les mécanismes d'action d'un traitement pharmacologique donné, de comparer les activations des régions cérébrales après différents types d'intervention, ou encore d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement pharmacologique ou psychologique avec des mesures fiables et objectives. Ainsi, la neuro-imagerie a-t-elle déjà motivé et influencé un certain nombre de nouvelles approches thérapeutiques. L'association d'activations du cortex auditif primaire à la présence d'hallucinations auditives s'est par exemple accompagnée d'essais fructueux de traitements par la rTMS centrée sur le lobe temporal [2,3]. Autre exemple, il a été retrouvé dans les troubles de l'humeur des diminutions de volume et de métabolisme dans la partie subgéniale du cortex préfrontal médian [4]. Cette aire cérébrale a fait l'objet d'une étude en stimulation magnétique profonde (*Deep Brain Stimulation*) chez les patients dépressifs résistants au traitement médicamenteux [5].

Cet article se propose de passer en revue les principaux apports de l'imagerie cérébrale dans le diagnostic et le traitement de certaines maladies neuropsychiatriques. Après avoir rapidement exposé les techniques et problèmes inhérents aux examens d'imagerie cérébrale, nous décrirons les diagnostics différentiels

neurologiques à poser à l'aide des examens de neuro-imagerie devant des symptômes d'allure psychiatrique. Enfin, nous détaillerons les apports de l'imagerie cérébrale dans le but de mieux connaître les mécanismes d'action des principaux traitements pharmacologiques des maladies neuropsychiatriques, en nous focalisant sur les études en tomographie par émission de positons dans la schizophrénie.

---

## Présentation des différentes techniques d'imagerie cérébrale et de leurs problèmes potentiels dans les maladies neuropsychiatriques

### Acquisition et analyse des données

Nous présenterons trois types d'examen d'imagerie cérébrale utiles dans le diagnostic et le traitement des principales maladies neuropsychiatriques :

- des examens d'imagerie structurelle (Imagerie par Résonance Magnétique) ;
- des examens d'imagerie fonctionnelle (ÉlectroEncéphalographie, IRM fonctionnelle, et Tomographie par Émission de Positons (TEP) au 18F Fluoro-Désoxy-Glucose) ;
- et enfin des examens dits de neuro-imagerie moléculaire (TEP avec des radiotraceurs ligands de neurorécepteurs spécifiques).

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire) est une technique de neuro-imagerie non-invasive présentant une résolution spatiale relativement élevée (de l'ordre du mm). L'IRM nécessite un champ magnétique puissant et stable produit par un aimant, permettant un alignement des moments magnétiques de spin des particules (propriété de rotation sur elles-mêmes des particules) composant les tissus biologiques. Des champs magnétiques oscillants plus faibles, dits radiofréquences, sont alors appliqués de façon à produire un phénomène dit de précession (changement graduel d'orientation de l'axe de rotation des particules) qui donne lieu à un signal électromagnétique mesurable. Sur ce principe, il est alors possible de reconstruire une image de la composition chimique et donc de la nature des tissus biologiques explorés.

En ce qui concerne les outils de la neuro-imagerie fonctionnelle :

- l'électroencéphalographie (EEG) permet la mesure directe de l'activité électrique cérébrale. L'EEG présente une résolution spatiale très mauvaise qui contraste avec son excellente résolution temporelle (de l'ordre de la cinquantaine de milliseconde) ;
- l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) consiste à mesurer un signal dit signal BOLD (*Bold Oxygenation Level Dependent*)

reflétant le taux d'oxygénation des différentes régions du cerveau lors d'une tâche cognitive donnée (et par là, l'activité des régions cérébrales lors de cette tâche). Si la résolution spatiale est bonne (là encore de l'ordre du mm), la résolution temporelle reste moins précise (de l'ordre de la seconde, c'est-à-dire bien plus lent que la dynamique des processus cognitifs) ;

- la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F Fluro-Desoxy-Glucose permet d'apprécier le débit de perfusion des différentes régions cérébrales *via* la mesure de la concentration de glucose dans ces régions. Sa faible résolution temporelle (2 min) et spatiale (1 cm) en fait une technique de moins en moins utilisée.

Un autre intérêt de la tomographie par émission de positons est son utilisation dans le cadre d'examen dits de neuro-imagerie moléculaire. Des radiotraceurs sont injectés par voie veineuse et se combinent aux récepteurs d'un neurotransmetteur donné ou aux transporteurs présynaptiques assurant sa recapture. De fait, la TEP permet d'étudier la distribution cérébrale du radiotraceur injecté et reflète ainsi indirectement une mesure de l'activité neuronale liée à un mécanisme neurophysiologique particulier (par exemple, l'activité des récepteurs dopaminergiques au sein de certaines régions cérébrales).

### Les problèmes posés par les examens d'imagerie cérébrale

La réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale, quel qu'il soit, est susceptible de poser bon nombre de difficultés pratiques. Voici listés les principaux problèmes pouvant être rencontrés :

- l'imagerie cérébrale est contrainte par la disponibilité limitée et les coûts souvent élevés de certaines formes d'imagerie comme la tomographie par émission de positons ou l'IRM fonctionnelle ;
- un examen d'imagerie cérébrale n'est évidemment possible que lorsque les symptômes du patient sont stabilisés (ou du moins suffisamment stabilisés pour que le patient se prête à l'examen) ;
- les examens tels que l'IRM ou la TEP sont réalisés dans un scanner qui peut poser des problèmes aux patients claustrophobes. Il est possible d'habituer le patient à l'étroitesse de la machine au moyen d'un « examen blanc » (*mock scanner*), qui présentera les mêmes caractéristiques physiques que la machine réelle sans enregistrement du signal cérébral ;
- l'IRM (corps étranger métallique, pacemaker, grossesse, etc.) ou la TEP (grossesse, insuffisance rénale, etc.) présentent un certain nombre de contre-indications.

---

## Apport de la neuro-imagerie dans le diagnostic différentiel des maladies psychiatriques

Un examen de neuro-imagerie sera prescrit chez un patient présentant un trouble d'allure psychiatrique dont on suspecte une origine neurologique. Bien sûr, la présence de signes neurologiques à l'examen clinique fera prescrire d'emblée un examen paraclinique. Ailleurs, c'est la présentation clinique psychiatrique atypique qui fera orienter vers une affection secondaire à une maladie neurologique, comme des troubles marqués du comportement, la présence d'hallucinations visuelles, un délire oniroïde, des troubles cognitifs sévères ou de la conscience, un tableau clinique ne répondant pas à un traitement psychiatrique bien mené, ou encore l'absence d'antécédent psychiatrique ou de symptômes prémorbides.

Un certain nombre d'affections neurologiques peuvent donner lieu à des troubles d'allure psychiatrique. Typiquement, des troubles de l'humeur et de la motivation seront observés en cas d'atteinte du lobe frontal (par exemple, un méningiome du lobe frontal), une atteinte de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (par exemple, un adénome hypophysaire ou un cranipharyngiome), ou encore des ganglions de la base. À l'origine de ces lésions peut s'observer un processus tumoral, un accident cardio-vasculaire, un traumatisme crânien, une sclérose en plaques, ou certaines épilepsies touchant notamment les régions temporales ou frontales. Dans les quelques pages suivantes, nous passerons en revue les principaux diagnostics différentiels neurologiques des schizophrénies, ainsi que les troubles neurodégénératifs et les principaux états épileptiques de présentation psychiatrique.

### Diagnosics différentiels neurologiques des schizophrénies

De véritables états schizophréniques peuvent être observés en cas d'atteinte des lobes frontaux et temporaux, des ganglions de la base, de l'hypophyse, du thalamus ou de l'hypothalamus. Chacune de ces atteintes présente bien sûr un profil syndromique spécifique dont l'étalage dépasse le cadre de ce chapitre. Citons aussi la maladie de Huntington, marquée par une dégénérescence des ganglions de la base, pour laquelle l'IRM et la tomodensitométrie cérébrale montrent des signes aspécifiques et inconstants, comme une augmentation de la taille des cornes frontales des ventricules latéraux, une atrophie du noyau caudé et du putamen, et, à un stade plus tardif, une dégénérescence corticale. Plus rarement, on observera des dépôts de cuivre au sein du putamen, du noyau caudé et du globus pallidus dans le cadre d'une maladie de Wilson, ou des calcifications des ganglions de la base dans le cadre d'une calcification idiopathique des ganglions de la base.

D'autres étiologies médicales non-neurologiques peuvent être évoquées dans le diagnostic différentiel des états psychotiques, mais, encore une fois, elles sortent du strict cadre de cet article.

### Les troubles neurodégénératifs de présentation psychiatrique

Un épisode dépressif qui s'accompagne de troubles cognitifs, et dont les symptômes sont réfractaires à un traitement antidépresseur, fera prescrire un examen d'imagerie cérébrale afin d'éliminer une pathologie neurodégénérative, et ce d'autant plus que le patient est âgé.

La maladie d'Alzheimer s'accompagne cliniquement de troubles de mémoire, de troubles praxiques et phasiques, en plus d'une désorientation temporo-spatiale. Les signes IRM seront ceux d'une atrophie temporale médiane s'étendant par la suite aux cortex associatifs fronto-temporaux et pariétaux. En TEP au FDG, on retrouvera une hypoperfusion de ces mêmes régions, ainsi que des dépôts amyloïdes en TEP utilisant le ligand amyloïde PIB (*pittsburgh compound B*).

La démence à corps de Lewy s'accompagne d'une présentation clinique identique à celle de la maladie d'Alzheimer avec en plus des symptômes de type parkinsonien, des hallucinations visuelles, ainsi qu'une mauvaise tolérance aux neuroleptiques. La neuro-imagerie montrera des signes aspécifiques, principalement une atrophie corticale et sous-corticale prédominant dans les régions frontales. Les démences fronto-temporales s'accompagneront de changements comportementaux importants (pouvant parfois en imposer pour un accès hypomaniaque dans la maladie de Pick), une aphasie, une incontinence urinaire. À l'IRM, on observera une atrophie des régions frontales et temporales, ainsi qu'une hypoperfusion de ces régions à la TEP.

Les démences vasculaires s'accompagnent de déficits neurologiques focaux, et de signes d'atrophie focale à l'IRM et d'hypoperfusion à la TEP.

L'hydrocéphalie à pression normale s'accompagne de troubles de mémoire, d'un ralentissement psychomoteur, d'une incontinence, d'une ataxie, et d'un élargissement anormal des ventricules à l'IRM.

### Les états épileptiques de présentation psychiatrique

Si certains symptômes psychiatriques sont relativement fréquemment comorbides de la maladie épileptique, d'autres, aspécifiques, sont observés dans le cadre des prodromes ou de l'aura de la crise d'épilepsie. Enfin, un troisième cluster de troubles psychiatriques est défini en rapport étroit avec la crise. Cette dernière catégorie nous intéresse tout particulièrement dans le cadre d'un diagnostic différentiel psychiatrique. On parlera de symptômes psychiatriques per-critiques (lorsqu'ils interviennent au moment des crises d'épilepsie), inter-

critiques (lorsqu'ils interviennent entre les crises), ou postcritiques (lorsqu'ils interviennent après la crise).

Les symptômes psychiatriques per-critiques sont classiquement observés lors de crises de localisation temporale. On observe dans une crise partielle simple de localisation temporale, où la conscience est préservée, des symptômes cognitifs de type dysphasie ou dysmnésie, des symptômes de la lignée affective, ou encore des illusions ou des hallucinations complexes et élaborées; les hallucinations seront plus volontiers simples lorsque le foyer sera localisé au sein des régions cérébrales sensorielles (comme un flash de lumière dans le cas des crises occipitales).

Plus de quarante types d'épilepsies temporales ont été décrites et il n'est bien évidemment pas du ressort de cet article de toutes les exposer. Citons cependant la forme typique du syndrome de Klüver-Bucy, avec décharge bilatérale des régions temporales médianes :

- modification du régime alimentaire (pica, hyperphagie) ;
- hyperoralité (tendance à porter les objets à la bouche) ;
- hypersexualité (augmentation du comportement sexuel, paraphilies) ;
- agnosie visuelle (notamment des visages) ;
- diminution des réponses émotionnelles de peur (placidité).

Notons enfin que ces symptômes pourront être observés à l'identique dans le cas de crises partielles complexes où, cette fois, le patient présentera un état de conscience altéré.

Les états de mal non-convulsif (*non convulsive status*, c'est-à-dire la répétition ou la prolongation de la crise > 30 minutes) sont de diagnostics difficiles sur la base des seuls éléments cliniques et nécessitent un électroencéphalogramme (EEG) d'urgence. L'état d'absence ou « petit mal *status* » est la forme la plus fréquente d'états de mal non-convulsifs et confusionnels. Les états de mal partiel complexe sont caractérisés par des décharges électriques continues ou récurrentes, sont souvent résistants au traitement et présentent un risque d'évolution vers des séquelles cognitives graves. S'y associent souvent confusion mentale, désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, anxiété, troubles de l'humeur, illusions, hallucinations, délires de type oniroïde, pouvant en imposer pour un véritable accès psychotique.

Des symptômes psychiatriques aigus peuvent également être observés en phase intercritique (c'est-à-dire dont les épisodes se déroulent entre les crises d'épilepsie). Ils sont souvent d'allure polymorphe. La survenue de symptômes psychiatriques tend à normaliser l'EEG, et inversement, une crise d'épilepsie tend à normaliser les symptômes psychiatriques. Ce phénomène est appelé normalisation forcée ou paradoxale.

Enfin, on observe des symptômes psychiatriques en phase postcritique, comme des symptômes de la lignée dépressive, de l'anxiété, des troubles cognitifs, une confusion mentale, voire des troubles psychotiques.

L'état crépusculaire postcritique se définit par un trouble de la conscience accompagné occasionnellement de symptômes psychotiques, pouvant durer des heures ou des jours après une ou plusieurs crise(s) d'épilepsie, le plus souvent convulsive(s). Les symptômes psychotiques et affectifs sont d'allure très variable, et peuvent durer de quelques jours à un mois. Par ailleurs, ils interviennent généralement après un intervalle libre d'un à trois jours après la fin de la crise (période dite « lucide »). Dans sa forme typique, il existe une altération variable de la conscience, un état affectif mixte, une peur de la mort imminente, des hallucinations et un délire de type religieux. Enfin, ces formes de psychose postcritique sont parfois des formes de transition de et vers les états psychotiques intercritiques.

---

### **Apport de la neuro-imagerie dans le traitement des maladies neuropsychiatriques : études en tomographie par émission de positons dans la schizophrénie**

Nous proposons ici de détailler les apports de l'imagerie cérébrale dans le but de mieux connaître les mécanismes d'action des principaux traitements pharmacologiques des maladies neuropsychiatriques, en nous focalisant sur un certain nombre d'études en tomographie par émission de positons (TEP) dans la schizophrénie.

Dans la schizophrénie, les études actuelles en TEP ont pour but d'investiguer qualitativement et quantitativement la répartition de récepteurs aux principaux neurotransmetteurs que sont la dopamine et la sérotonine, ainsi que l'évolution de cette répartition sous traitement médicamenteux. Les études ont principalement révélé un déficit en récepteurs dopaminergiques D1 au niveau cortical (qui semblerait être relié aux symptômes négatifs de la maladie) ainsi qu'un excès de la transmission dopaminergique médiée par les récepteurs D2 au niveau sous-cortical (relié aux symptômes positifs de la maladie).

Nous passerons en revue les résultats des études en TEP ayant pour but de mieux comprendre les mécanismes d'action des traitements antipsychotiques dans la schizophrénie.

## Antipsychotiques typiques : halopéridol

Les récepteurs dopaminergiques D2 sous-corticaux, principalement au niveau du striatum ventral, sont un site de choix pour une activité efficace des traitements antipsychotiques. En revanche, le blocage des récepteurs D2 au niveau du striatum dorsal entraînerait des effets secondaires extra-pyramidaux. Par ailleurs, il a été démontré que la proportion de récepteurs dopaminergiques D2 occupés pouvait être reliée relativement précisément à l'efficacité thérapeutique sur les symptômes psychotiques, ainsi qu'aux effets indésirables extra-pyramidaux. Ainsi, si un taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 sous-corticaux d'au moins 65 % était nécessaire pour obtenir une réponse clinique aux traitements antipsychotiques, un taux d'occupation entre 72 et 78 % était associé à un risque significativement plus élevé d'hyperprolactinémie et d'effets indésirables extra-pyramidaux, respectivement [6]. Pour ces traitements, il s'agit donc de trouver un compromis entre d'une part un blocage suffisant de récepteurs dopaminergiques permettant une réduction des symptômes psychotiques, tout en préservant d'autre part une quantité suffisante de récepteurs afin d'éviter leurs effets secondaires.

Chez des patients naïfs de toute thérapie antipsychotique, un taux d'occupation de 48 % des récepteurs dopaminergiques serait nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique [7]. Or, en pratique courante, les patients sont souvent traités avec des médicaments atteignant des dosages tels que plus de 60 à 80 % des récepteurs D2 sont bloqués. Cette déplétion dopaminergique pharmacologique induite pourrait contribuer à l'émergence de symptômes négatifs, pouvant parfois en imposer pour un véritable état dépressif [8, 9]. D'autres auteurs ont suggéré que ce blocage excessif des récepteurs D2 pouvait avoir pour conséquence une consommation accrue de tabac chez les patients schizophrènes, la consommation de nicotine permettant de compenser la diminution du tonus dopaminergique sous-cortical [10].

Il a été démontré par d'autres études en TEP que des doses aussi faibles que 2 mg/jour d'halopéridol entraînaient un taux d'occupation des récepteurs D2 de 53 à 74 %, avec des réponses cliniques satisfaisantes sur les symptômes antipsychotiques chez la plupart des patients [11]. Pour de telles doses, les effets indésirables extra-pyramidaux sont relativement rares. De la même manière, des doses supérieures à 5 mg/jour d'halopéridol n'augmentaient pas l'effet antipsychotique du traitement. En revanche, les doses parfois recommandées en pratique clinique, beaucoup plus élevées (10-20 mg/jour) entraînent un blocage des récepteurs D2 bien plus important, qui se traduit cliniquement par une augmentation des effets indésirables extra-pyramidaux sans augmentation de l'effet antipsychotique [12].

### Antipsychotiques atypiques ou de seconde génération

Les antipsychotiques atypiques (de seconde génération) sont des traitements présentant une activité antipsychotique d'efficacité comparable à l'halopéridol pour les symptômes positifs, mais moins d'effets indésirables extra-pyramidaux que 10 à 20 mg/jour d'halopéridol :

- effet antagoniste D2 pur : Amisulpride ;
- antagonisme 5HT-2 supérieur à antagonisme D2 : Olanzapine, Risperidone, Clozapine, Quétiapine, Aripiprazole, Ziprasidone etc.

Il a tout d'abord été suggéré que les antipsychotiques de seconde génération étaient supérieurs aux antipsychotiques de première génération en terme d'efficacité clinique sur les symptômes positifs, y compris lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 était identique entre les deux types de traitements [12]. L'occupation des récepteurs dopaminergiques sous-corticaux ne serait donc pas une condition nécessaire et suffisante pour obtenir une réponse thérapeutique antipsychotique appropriée. Cette observation est venue confirmer les études menées par Wolkin *et al.*, où il a été observé que les patients schizophrènes non-répondeurs au traitement par halopéridol présentent tout de même un taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 comparables aux patients répondeurs [13].

En effet, certains auteurs ont postulé que la réponse antipsychotique n'était pas directement liée au taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 sous-corticaux, mais à la qualité de l'affinité aux récepteurs D2 [14]. Il a ainsi été démontré qu'un traitement par quétiapine entraînait un taux d'occupation des récepteurs D2 présentant un pic à 60 % dès les premières heures suivant la prise du traitement, mais ce taux était de moins de 30 %, 12 heures après la prise [15]. La supériorité des antipsychotiques de seconde génération pourrait donc être la conséquence d'une dissociation plus rapide des récepteurs D2. Cette propriété de *loose binding* pourrait expliquer non seulement la meilleure tolérance des antipsychotiques de seconde génération mais encore sa supériorité thérapeutique.

D'autres études ont postulé que les antipsychotiques atypiques présentaient une spécificité d'action au niveau des régions striatales ou limbiques motivationnelles (striatum ventral), épargnant de manière significative les régions du striatum dorsal (régions impliquées dans la motricité et donc dans le syndrome extra-pyramidal). Cette propriété de sélectivité régionale permettrait d'expliquer la propension réduite des antipsychotiques atypiques à provoquer des effets indésirables extra-pyramidaux. Par exemple, il a été démontré que la clozapine présentait une constante d'association différente aux récepteurs dopaminergiques au sein des structures temporales et thalamiques comparativement aux régions striatales [16]. Cette observation a également été confirmée pour d'autres antipsychotiques de nouvelle génération [16].

Par ailleurs, il a aussi été suggéré que l'affinité aux récepteurs sérotoninergiques des traitements antipsychotiques atypiques (propriété qu'ils possèdent tous sauf l'amisulpride) pouvait également être responsable de l'effet antipsychotique. Plus spécifiquement, Farde *et al.* ont notamment démontré que le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques était de plus de 80 % pour la clozapine ou la rispéridone, alors que leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 était largement plus faible (parfois inférieure à 20 %) [14]. Cet antagonisme sérotoninergique 5-HT<sub>2A</sub> (et l'antagonisme réduit des récepteurs dopaminergiques D2) pourrait contribuer à la capacité des antipsychotiques atypiques à augmenter la libération de dopamine dans le cortex préfrontal médian et dans la région hippocampique, alors que son effet resterait modéré sur la sécrétion de dopamine au niveau sous-cortical. Cette action spécifique sur le cortex préfrontal médian passerait par les récepteurs dopaminergiques D1 et pourrait améliorer les symptômes cognitifs, négatifs et même positifs des patients schizophrènes. L'aripiprazole présente des propriétés particulières, puisque ce traitement agit comme antagoniste dopaminergique dans les régions cérébrales où la quantité de dopamine est élevée (les régions limbiques), mais agoniste dopaminergique dans le cas contraire (au sein des régions préfrontales). Cette drogue présente donc un mécanisme d'action tout à fait unique puisqu'il a été démontré qu'à des taux d'occupation supérieurs à 90 % des récepteurs dopaminergiques D2 au sein du striatum, les effets secondaires extra-pyramidaux n'étaient pas observés [16]. Enfin, dans le futur, de nouvelles études devront tester l'occupation des récepteurs à d'autres types de neuromédiateurs (par exemple, les récepteurs NMDA du glutamate) après traitement médicamenteux [17], ainsi qu'investiguer les interactions entre les différents systèmes de neuromédiateurs.

En conclusion, nous avons démontré dans cette partie comment l'imagerie cérébrale (et notamment la TEP) a joué un rôle fondamental dans la connaissance des mécanismes d'action des principaux traitements antipsychotiques utilisés à l'heure actuelle dans la schizophrénie. En pratique, les études en Tomographie par Émission de Positons suggèrent qu'un taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 de l'ordre de 50 à 70 % est suffisant pour obtenir une réponse clinique à un traitement antipsychotique. Cependant, d'autres mécanismes d'action semblent être reliés à la réponse antipsychotique, comme la qualité de l'affinité au récepteur dopaminergique ou l'activité sérotoninergique.

## CONCLUSION

L'imagerie cérébrale n'est pas pratiquée dans le diagnostic positif des maladies psychiatriques, mais pour éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels neurologiques lorsque la présentation clinique est atypique. Dans cet article, nous avons passé en revue les principaux diagnostics différentiels pouvant conduire à la prescription d'un examen de neuro-imagerie devant un tableau clinique d'allure psychiatrique, ainsi que les mécanismes d'action de certains traitements médicamenteux, en utilisant le paradigme de la schizophrénie.

Il est très probable qu'à l'avenir, des marqueurs diagnostiques émanant des domaines des neurosciences cognitives, cellulaires et moléculaires, permettront d'intégrer les résultats des études de neurosciences cognitives aux différents polymorphismes génétiques ainsi qu'aux nouvelles thérapeutiques antipsychotiques, afin de générer des nouvelles catégories diagnostiques présentant des bases neurobiologiques plus précises et d'améliorer la prise en charge thérapeutique. De tels marqueurs biologiques permettront sans doute aussi de prédire l'évolution ou l'apparition d'un trouble psychiatrique. Par exemple, il n'est pas utopique d'imaginer la possibilité d'anticiper l'évolution d'un premier épisode dépressif vers un trouble dépressif unipolaire ou un trouble bipolaire par la simple présence de ces marqueurs, et de prévenir cette évolution par la prise d'un traitement médicamenteux approprié [18].

À l'avenir, il pourrait être enfin possible de démontrer (puis de prédire) l'efficacité d'un traitement médicamenteux, d'une technique de remédiation cognitive, ou d'un traitement par la rTMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation*) sur les symptômes cliniques et le fonctionnement de certaines régions cérébrales des patients. Par exemple, une étude réalisée par Snitz *et al.* a démontré qu'un traitement par rispéridone, olanzapine ou quétiapine pendant 4 semaines normalisait les activations du cortex cingulaire antérieur mais pas celles du cortex préfrontal dorso-latéral lors d'une tâche de *conflict monitoring* (où l'on demande aux participants de réaliser une action non-concordante à certains stimuli visuels) dans la schizophrénie [19]. Cette inefficacité du traitement antipsychotique sur les activations du cortex préfrontal dorso-latéral des patients pourrait en fait être reliée à leur profil génotypique en ce qui concerne le gène codant pour la COMT (Catechol-O-MethylTransferase). La COMT est une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine au sein de l'espace intersynaptique. Une substitution de l'acide aminé Methionine par la Valine au niveau du codon 158 entraîne une activité enzymatique 4 fois plus importante. De fait, cette substitution entraînerait une déplétion dopaminergique au sein du cortex préfrontal et pourrait être responsable de troubles du contrôle cognitif et de la mémoire de travail chez le patient schizophrène. Or, l'efficacité corticale au sein du cortex préfrontal dorso-latéral – mais aussi les performances comportementales des patients au cours d'une tâche de mémoire de travail – étaient améliorées après

8 semaines de traitement par olanzapine chez les patients homozygotes pour l'allèle Met à la fois comparativement aux sujets hétérozygotes et aux sujets homozygotes pour l'allèle Val [20]. Ainsi, les patients schizophrènes porteurs de l'allèle Met bénéficieraient davantage d'un traitement antipsychotique que les patients non-porteurs de cet allèle.

---

## Références

1. Association AP (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. American Psychiatric Pub
2. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, *et al.* (2003) Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry* 60(1): 49
3. Jandl M, Steyer J, Weber M, *et al.* (2006) Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial. *Neuropsychobiology* 53(2): 63-9
4. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, *et al.* (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627):824–27
5. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, *et al.* (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 64(6): 461-7
6. Tauscher J, Kapur S (2001) Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies. *CNS drugs* 15(9): 671-8
7. Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, *et al.* (2005) Mechanism of action of antipsychotic drugs: From dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clinical therapeutics* 27:S16-S24
8. de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, *et al.* (2000) Subjective experience and striatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry* 157(6): 1019-20
9. Mizrahi R, Rusjan P, Agid O, *et al.* (2007) Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D<sub>2</sub> receptors: a PET study in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 164(4): 630-7
10. de Haan L, Booij J, Lavalaye J, *et al.* (2006) Occupancy of dopamine D<sub>2</sub> receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 183(4): 500-5

11. Kapur S, Remington G, Jones C, *et al.* (1996) High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study. *The American Journal of Psychiatry* 153(7): 948-50
12. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP (2007) PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Canadian Journal of Psychiatry* 52(3): 146
13. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, *et al.* (1989) Dopamine blockade and clinical response: Evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 146(7): 905-8
14. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, *et al.* (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry* 49(7): 538
15. Kapur S, Zipursky R, Jones C, *et al.* (2000) A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of General Psychiatry* 57(6): 553
16. Abi-Dargham A, Laruelle M (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *European psychiatry* 20(1): 15-27
17. Weinberger DR (2007) Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. *Nature medicine* 13(9): 1018-9
18. Phillips ML, Vieta E (2007) Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophrenia bulletin* 33(4): 893-904
19. Snitz BE, MacDonald A, Cohen JD, *et al.* (2005) Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 162(12): 2322-329
20. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, *et al.* (2004) Interaction of COMT Val108/158 Met genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161(10): 1798-805

## Introduction

Les auto-anticorps (AAC), aussi nommés anticorps naturels, sont des anticorps présents dans la circulation d'individus sains, et qui sont produits en l'absence d'une stimulation antigénique spécifique [1]. Découverts à la fin des années 1980 par le groupe d'Avrameas [2, 3], les AAC correspondent aux immunoglobulines (Ig).

Avant la description des AAC, la présence d'anticorps contre des antigènes propres à l'individu (le *self*) était considérée comme pathologique et comme un agent étiologique de maladies auto-immunes (MAI). Les AAC sont dirigés contre des molécules hautement conservées comme des protéines du cytosquelette, des polysaccharides, l'acide nucléique et les neuropeptides. Il semble que les AAC peuvent avoir un rôle physiologique, qui n'est actuellement que partiellement déterminé.

Les AAC sont présents depuis la gestation, ils sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical, dans les lignées de souris élevées sans exposition aux germes (*germe-free*) ou sans antigènes (*antigen-free*) [4]. La production d'AAC est probablement indépendante d'une stimulation ou d'une réaction croisée avec des antigènes extérieurs, même si ceux-ci peuvent augmenter cette production. Les AAC ne sont pas la conséquence de ruptures dans la chaîne de différenciation des cellules-B, contrairement aux anticorps présents dans les MAI. La production des AAC résulte d'un processus de sélection dépendant de la partie variable de l'Ig [5]. La production des AAC appartient à des répertoires génétiques hautement conservés, indiquant un mécanisme évolutif de conservation des AAC [6]. Ces observations permettent de conclure que les AAC sont une manifestation physiologique de l'autoréactivité exprimée chez les individus sains et qu'ils représentent des réponses normales aux auto-antigènes [3].

**F. Duarte Garcia** (✉)

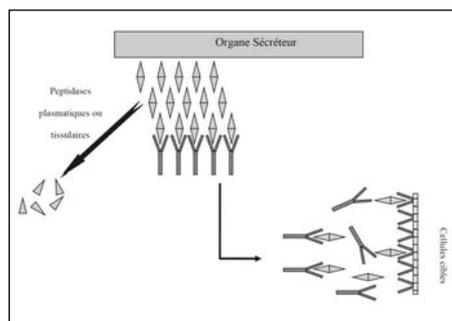
Professeur de Psychiatrie et Addictologie  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brésil  
Unité Inserm U 1073  
fredgarcia@ufmg.br

Les AAC se différencient des anticorps présents dans les MAI par plusieurs caractéristiques [7]. La première caractéristique est l'absence de lien causal entre la présence des AAC et les MAI. La deuxième caractéristique est l'absence de lésion des tissus cibles ou de l'apparition des symptômes d'une maladie lors du transfert passif des AAC. La troisième caractéristique concerne la multiréactivité, c'est-à-dire la capacité à reconnaître plusieurs épitopes et la faible affinité pour ses épitopes [8]. La quatrième caractéristique est représentée par le fait que la présence des AAC ne peut être mise en évidence presque exclusivement qu'avec la purification des IgG [9]. Ce cas de figure est différent du cas des anticorps de MAI, qui peuvent être facilement dosés directement dans le plasma. La cinquième caractéristique concerne la présence de mutations somatiques (i.e. réarrangement des gènes codant la partie variable des Ig visant l'augmentation de l'affinité d'un anticorps à son épitope) et, par conséquent, d'une maturation d'affinité, conséquence de l'expansion clonale dirigée par un auto-antigène [10]. Au total, ces caractéristiques permettent d'établir une nouvelle classe d'anticorps présente chez les individus sains et qui aurait un rôle physiologique.

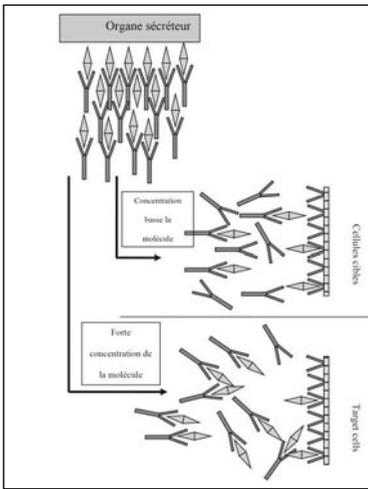
## Fonctions physiologiques des auto-anticorps

Plusieurs possibles rôles biologiques ont été évoqués pour les AAC :

- un rôle homéostatique agissant soit comme un transporteur (fig. 1) ou comme un tampon (fig. 2) pour certaines hormones ou messagers biologiques [11] ;
- un rôle dans l'élimination de molécules ou de cellules propres de l'individu lorsque qu'elles sont altérées ou dans les tumeurs, grâce à une activité enzymatique, dans la circulation sanguine, ou de présentation à des cellules immunitaires [12] ;
- un rôle dans le système auto-immun dans la protection contre les agents infectieux [13] ; ou dans la sélection du répertoire immunitaire.



**Fig. 1** – Les auto-anticorps (AAC), représentés par les Y, peuvent agir comme transporteurs de molécules sécrétées, représentées par les losanges, évitant leur métabolisme par les protéases tissulaires ou plasmatiques. Une fois arrivés aux cellules cibles, portant le récepteur, l'AAC libère la molécule permettant sa liaison au récepteur.



**Fig. 2** – Les auto-anticorps (AAC), représentés par les Y, peuvent agir comme tampon pour les molécules sécrétées, représentées par les losanges. Le contrôle de la concentration des molécules sécrétées est réalisé selon sa concentration tissulaire ou plasmatique. La réduction de la sécrétion de la molécule entraîne une libération de ces molécules par les AAC. Dans le cas d'une augmentation de la sécrétion des molécules, les AAC se lient à nouveau à l'excès de molécules sécrétées pour éviter la stimulation excessive des cellules cibles.

## La régulation des auto-anticorps

Deux populations d'IgM existent dans le plasma : les IgM avec une capacité de liaison spécifique aux antigènes et les IgM se liant aux IgG pour les bloquer [9]. Les AAC peuvent être régulés par la liaison des IgM anti-idiotypiques. Les IgM bloquent la région F(ab) (i.e. Fragment antigen binding) des IgG.

Une dérégulation des AAC pourrait survenir de par trois mécanismes pathologiques. Le premier mécanisme pathogène pourrait être l'augmentation du taux sanguin des AAC, due à la stimulation des lymphocytes B et à la production d'une quantité plus importante d'immunoglobulines. Le deuxième mécanisme pathogène pourrait être l'augmentation de l'affinité des AAC due à des mutations somatiques et à la perte de la multiréactivité, caractéristique des AAC [14]. Enfin, le troisième mécanisme pathogène putatif pourrait être la rupture des mécanismes régulateurs des AAC [7].

La fonction et l'interférence des AAC ont été explorées principalement dans le domaine de l'immunologie et spécialement le domaine des cytokines. En effet, les AAC sont capables :

- d'interférer avec le dosage des cytokines [15] ;
- la présence d'AAC contre les cytokines empêche le traitement des patients par les cytokines correspondantes [16] ;
- le taux des AAC spécifiques contre certaines cytokines est prédictif du pronostic de certaines maladies chroniques [17] ;
- les préparations pharmaceutiques d'immunoglobulines humaines (IgG) contiennent des concentrations importantes d'AAC dirigés contre certaines cytokines [15]. Cela signifie que même si un rôle pathologique n'a pas encore été attribué aux AAC, leur interférence dans le diagnostic,

le pronostic et le traitement de certaines maladies est déjà confirmé en qui concerne les cytokines.

La découverte et l'exploration des AAC ont ouvert un nouveau champ de recherche dans le domaine de la physiologie et de la physiopathologie. Il est nécessaire d'approfondir les connaissances sur les AAC dans d'autres domaines de la médecine pour mieux comprendre leur implication pathologique et éventuellement développer des moyens pour les utiliser de façon thérapeutique.

---

## Les auto-anticorps anti-neuropeptide

L'action des AAC sur les neuropeptides a été théorisée depuis les années 1980, mais les études sur ce sujet n'ont débuté que dans les années 1990. Ces études sont basées sur les présupposés suivants :

- les AAC sont capables de se lier aux neuropeptides ;
- les AAC peuvent atteindre les compartiments cellulaires ou extracellulaires où les neuropeptides sont produits et libérés.

La pénétration des AAC dans le cerveau sain peut se faire par trois mécanismes principaux. Tout d'abord, par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est incomplète, où les capillaires fenêtrés permettent le passage des immunoglobulines, comme au niveau des organes périventriculaires, de l'hypothalamus, de l'hypophyse postérieure, de l'éminence médiane [18]. Le deuxième mécanisme correspond au transport axonal rétrograde d'immunoglobulines après recapture par les terminaisons nerveuses [19, 20]. Enfin, les lymphocytes B peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et débiter la production d'Ig directement dans le tissu cérébral [21]. Tout cela rend possible l'interaction physiologique in situ des AAC avec les neuropeptides de l'hypothalamus.

Des AAC contre les neuropeptides, les monoamines, les récepteurs cellulaires et les enzymes ont déjà été décrits dans certaines maladies psychiatriques [22-24].

---

## Les auto-anticorps dans les troubles alimentaires

Fetissov *et al.* [25] ont décrit pour la première fois la présence d'AAC dirigés contre l'alpha-melanotropine (Alpha-MSH), l'ACTH et la lutéinostimuline (LHRH) chez les patients atteints d'une anorexie mentale et d'une boulimie. Une autre étude a confirmé ces résultats et a montré que les AAC anti-alpha-MSH étaient corrélés avec différents scores d'une échelle évaluant les éléments

de la psychopathologie des troubles alimentaires [26]. L'action directe des AAC contre l'alpha-MSH sur le comportement alimentaire et l'anxiété chez le rat a été récemment mise en évidence, ainsi que la capacité de modulation des AAC par le stress [27]. Dans cette étude le stress répété a augmenté le taux et l'affinité des auto-anticorps dirigés contre l'alpha-MSH, mettant ainsi en évidence le rôle du stress dans la modulation des AAC. D'autre part, le transfert passif d'AAC anti-alpha-MSH induisait une réponse aiguë boulimique et anxiolytique [27]. Ces différents résultats suggèrent l'existence de nouveaux mécanismes physiopathologiques impliquant les AAC dirigés contre les neuropeptides dans les troubles du comportement alimentaire [28-30].

---

## Les auto-anticorps dans le trouble dépressif

Les troubles thymiques sont les plus fréquents des troubles psychiatriques. Le trouble dépressif caractérisé est une maladie récidivante qui augmente beaucoup la morbi-mortalité et majore le risque de suicide. Les formes sévères de dépression ont une prévalence de 2 à 5 % et les formes modérés de 20 % dans la population générale [31].

Le lien entre le trouble dépressif et le système immunitaire a été évoqué depuis longtemps et diverses études ont été réalisées explorant les variations des paramètres immunitaires chez les patients déprimés et dans les modèles animaux. Dans une méta-analyse récente plus de 180 études décrivant plus de 40 modifications dans les paramètres immunitaires chez les patients ont été répertoriés [32, 33]. Le trouble dépressif est associé à une réduction du nombre des cellules lymphocytaires [32]. Le trouble dépressif exacerbe les altérations immunitaires associées à l'âge [34]. Chez les patients déprimés le taux de cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-1 sont augmentés [35]. En conclusion, un lien entre l'immunité et la dépression est déjà bien documenté.

Peu d'études évaluant les AAC dirigés contre les neuropeptides, ont été publiées. Des AAC dirigés contre la bêta-endorphine ont été les premiers AAC dirigés contre des neuropeptides décrits au cours d'un trouble dépressif [36]. Une augmentation du taux d'AAC antisomatostatine a été retrouvée dans le plasma de patients déprimés comparés à un groupe contrôle [37].

Concernant les Ig plasmatiques, les études sont controversées et aucun consensus n'a été trouvé en ce qui concerne le trouble dépressif. Deux études ne retrouvent pas de différence entre les taux d'IgG, IgM ou IgA ou Ig E plasmatiques [38, 39], et deux études décrivent une augmentation du taux d'IgM chez les patients déprimés [40, 41].

4 Les systèmes neuropeptidergiques représentent une voie de mise en évidence récente et particulièrement prometteuse pour l'étude de la physiopathologie et du traitement du trouble dépressif. Les mécanismes modifiant l'activité de ces systèmes demeurent toutefois inconnus à ce jour.

Le rôle des AAC dans la régulation neuropeptidergique a été évalué avec l'étude des taux et de l'affinité des AAC dirigés contre la vasopressine (VP), l'ocytocine (OT) et le neuropeptide Y (NPY) et leur influence sur les systèmes et les comportements associés à ces neuropeptides [42, 43]. Dans ces deux études, les AAC anti-neuropeptides étaient présents à la fois chez les patients et chez les sujets contrôles, ce qui suggère qu'ils jouent un rôle physiologique dans la modulation des neuropeptides étudiés.

Les AAC étudiés étaient corrélés à la sévérité des symptômes dépressifs, à l'activité de l'axe HPA et à la prise alimentaire. Ainsi, le taux d'AAC dirigés contre le NPY, la VP et l'OT était corrélé avec l'intensité des symptômes dépressifs. Le taux d'AAC dirigé contre la VP était corrélé avec la sécrétion du cortisol, suggérant une modulation de l'axe HPA par les AAC. Concernant la prise alimentaire, le taux d'AAC anti-NPY de type IgA était diminué chez les sujets présentant une réduction de l'appétit. Enfin, chez l'animal, les AAC anti-NPY ont réduit la prise alimentaire chez la souris étudiée [42, 43]. Les AAC dirigés contre les neuropeptides pourraient donc être impliqués dans le réseau d'immuno-neurorégulation et intervenir dans la genèse des troubles neuropsychiatriques.

---

## L'effet des auto-anticorps sur les symptômes dépressifs

Deux études ont retrouvé une diminution du taux des AAC dirigés contre la VP, l'OT et le NPY chez les patients déprimés par rapport aux patients contrôles étudiés [42, 43]. Ce résultat suggère une tendance à la réduction des AAC lors d'une dépression d'intensité modérée. Cette implication des AAC a été démontrée dans un modèle animal après injection périphérique d'IgG purifiées. Une réponse dépressogène a été retrouvée lors du test de la nage forcée après injection des AAC purifiés. Cette réponse dépressogène était indépendante de la sévérité de la dépression, mais dépendante du taux d'AAC anti-NPY injectés [42]. Ces résultats suggèrent donc que les AAC anti-NPY jouent un rôle dans la modulation des symptômes dépressifs.

Dans une étude sur un modèle animal, il a été montré que les IgG purifiées provenant de patients dépressifs pouvaient inhiber l'action anti-immobilité du NPY. Ce résultat a confirmé la présence d'AAC et leur capacité d'inhibition de l'action du NPY en augmentant le temps d'immobilité, paramètre bien corrélé à la sévérité des symptômes dépressifs [42].

---

## Les auto-anticorps antivasopressine et la modulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPA)

Une dérégulation de l'axe HPA avec une altération de la sécrétion du cortisol plasmatique est décrite au cours de la dépression. La VP a un effet stimulateur sur l'axe HPA. Dans une étude, le taux d'AAC anti-VP de type IgG était corrélé négativement avec la concentration plasmatique du cortisol [43]. La réduction de la sécrétion de cortisol après activité physique chez les patients atteints de dépression modérée pourrait être expliquée par la réduction de l'action agoniste des AAC anti-VP, diminués chez ces patients. Les résultats suggèrent une implication fonctionnelle des AAC anti-VP dans la régulation de l'axe HPA. Cette régulation physiologique pourrait être altérée dans la dépression.

Des études antérieures évaluant les taux d'IgG dans la dépression majeure ont retrouvé soit une augmentation [44], soit une diminution [45] soit pas de différence [46] des taux d'IgG. Joyce *et al.* suggèrent que la production d'IgG pourrait être liée à la sécrétion du cortisol. En effet des modifications durables de la cortisolémie ont été retrouvées aux différents stades du stress chronique [47]. Ces variations de la cortisolémie sont associées à la modification des taux de cytokines pouvant entraîner une modification de la production d'IgG par les lymphocytes B [48]. La dépression ne semble donc pas associée à un changement unidirectionnel de la réponse immunitaire humorale. La physiopathologie de la dépression pourrait faire intervenir des mécanismes de modulation des IgG ou d'autres classes d'immunoglobulines. Dans la dépression, la production d'IgG pourrait être influencée par les AAC anti-OT et anti-VP, tous deux impliqués dans la régulation du comportement et de l'axe HPA.

---

## Les auto-anticorps dans d'autres troubles psychiatriques

Les AAC ont été aussi étudiés dans certains comportements humains, comme l'agressivité, et des traits de personnalité. Des taux élevés d'AAC anti-ACTH, anti-VP et anti-OT seraient corrélés à l'agressivité et au stress [49]. Une autre étude évaluant les traits de personnalité chez des patients atteints du syndrome de Sjogren a retrouvé que les AAC anti-NPY, anti-VP étaient corrélés négativement avec les scores de somatisation et d'anxiété [50].

---

## Conclusion

Des éléments nouveaux concernant la physiopathologie des troubles psychiatriques soulignent l'action potentielle des AAC dirigés contre les neuropeptides. Les AAC semblent jouer un rôle dans les mécanismes de régulation des systèmes neuropeptidergiques et donc, participer à la physiopathologie de certains troubles comme les troubles dépressifs et les troubles du comportement alimentaire.

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer l'action des AAC sur les neuropeptides et préciser les mécanismes modulateurs des AAC. La découverte de ces mécanismes pourrait, dans l'avenir, ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment dans la dépression et les troubles du comportement alimentaire.

---

## Références

1. Coutinho A (1995) Immune or autoimmune? Clin Exp Immunol 101 Suppl 1: 3-5
2. Dighiero G, Lymberi P, Guilbert B, *et al.* (1986) Natural autoantibodies constitute a substantial part of normal circulating immunoglobulins. Ann N Y Acad Sci 475: 135-45
3. Avrameas S (1991) Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. Immunol Today 12: 154-9
4. Berneman A, Ternynck T, Avrameas S (1992) Natural mouse IgG reacts with self antigens including molecules involved in the immune response. Eur J Immunol 22: 625-33
5. Grandien A, Coutinho A, Andersson J, *et al.* (1991) Endogenous VH gene family expression in immunoglobulin-transgenic mice: evidence for selection of antibody repertoires. Int Immunol 3: 67-73
6. Avrameas S, Ternynck T (1993) The natural autoantibodies system: between hypotheses and facts. Mol Immunol 30: 1133-42
7. Zelenay S, Moraes Fontes MF, Fesel C, *et al.* (2007) Physiopathology of natural auto-antibodies: the case for regulation. J Autoimmun 29: 229-35
8. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S (1995) Natural autoantibodies. Curr Opin Immunol 7: 812-8
9. Adib M, Ragimbeau J, Avrameas S, *et al.* (1990) IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM. J Immunol 145: 3807-13

10. Shlomchik MJ, Aucoin AH, Pisetsky DS, *et al.* (1987) Structure and function of anti-DNA autoantibodies derived from a single autoimmune mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 9150-4
11. Coutinho A, Avrameas S (1992) Speculations on immunosomatics: potential diagnostic and therapeutic value of immune homeostasis concepts. *Scand J Immunol* 36: 527-32
12. Ando K, Kikugawa K, Beppu M (1994) Involvement of sialylated poly-N-acetyllactosaminyl sugar chains of band 3 glycoprotein on senescent erythrocytes in anti-band 3 autoantibody binding. *J Biol Chem* 269: 19394-8
13. Schlesinger LS, Horwitz MA (1994) A role for natural antibody in the pathogenesis of leprosy: antibody in nonimmune serum mediates C3 fixation to the Mycobacterium leprae surface and hence phagocytosis by human mononuclear phagocytes. *Infect Immun* 62: 280-9
14. Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A, Wolfowicz CB, *et al.* (1987) The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity. *Nature* 328: 805-11
15. Bendtzen K, Hansen MB, Ross C, *et al.* (1996) Cytokine autoantibodies. In: J. B. Peter and Y. Shoenfeld (ed) *Autoantibodies*, Amsterdam, p 260-16
16. Antonelli G (1997) In vivo development of antibody to interferons: an update to 1996. *J Interferon Cytokine Res* 17 Suppl 1: S39-46
17. Jouvenne P, Fossiez F, Banchereau J, *et al.* (1997) High levels of neutralizing autoantibodies against IL-1 alpha are associated with a better prognosis in chronic polyarthritis: a follow-up study. *Scand J Immunol* 46: 413-8
18. Rapoport SI (1976) *Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine*. Raven Press, New York
19. Ritchie TC, Fabian RH, Choate JV, *et al.* (1986) Axonal transport of monoclonal antibodies. *J Neurosci* 6: 1177-84
20. Ritchie TC, Fabian RH, Coulter JD (1985) Axonal transport of antibodies to subcellular and protein fractions of rat brain. *Brain Res* 343: 252-61
21. Adamson P, Willbourn B, Etienne-Manneville S, *et al.* (2002) Lymphocyte trafficking through the blood-brain barrier is dependent on endothelial cell heterotrimeric G-protein signaling. *FASEB J* 16: 1185-94
22. Klein R, Bansch M, Berg PA (1992) Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 17: 593-8
23. Tanaka S, Matsunaga H, Kimura M, *et al.* (2003) Autoantibodies against four kinds of neurotransmitter receptors in psychiatric disorders. *J Neuroimmunol* 141: 155-64
24. Schott K, Schaefer JE, Richartz E, *et al.* (2003) Autoantibodies to serotonin in serum of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 121: 51-7

- 4
25. Fetissov SO, Hallman J, Orelan L, *et al.* (2002) Autoantibodies against alfa-MSH, ACTH and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Nat Acad Sci* 99: 17155-60
  26. Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M, *et al.* (2005) Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 14865-70
  27. Sinno MH, Do Rego JC, Coeffier M, *et al.* (2009) Regulation of feeding and anxiety by alpha-MSH reactive autoantibodies. *Psychoneuroendocrinology* 34: 140-9
  28. Fetissov SO, Dechelotte P (2008) The putative role of neuropeptide autoantibodies in anorexia nervosa. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 428-34
  29. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coeffier M, *et al.* (2008) Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. *Nutrition* 24: 348-59
  30. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coquerel Q, *et al.* (2008) Emerging role of autoantibodies against appetite-regulating neuropeptides in eating disorders. *Nutrition* 24: 854-9
  31. Blazer DG (2000) Mood disorders: epidemiology. In: B. J. Sadock and V. A. Sadock (ed) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, New York, p 1298-308
  32. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, *et al.* (2001) The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 15: 199-226
  33. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R (2005) Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 29: 891-909
  34. Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, *et al.* (1989) Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 46: 81-7
  35. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, *et al.* (1999) Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 46: 1649-55
  36. Roy BF, Rose JW, McFarland HF, *et al.* (1986) Anti-beta-endorphin immunoglobulin G in Humans. *Proc Nat Acad Sci* 83: 8793-4
  37. Roy BF, Rose JW, Sunderland T, *et al.* (1988) Antisomatostatin IgG in major depressive disorder: a preliminary study with implications for an autoimmune mechanism of depression. *Arch Gen Psychiatry* 45: 924-8
  38. Maes M, Delange J, Ranjan R, *et al.* (1997) Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 66: 1-11

39. Nunes SO, Reiche EM, Morimoto HK, *et al.* (2002) Immune and hormonal activity in adults suffering from depression. *Braz J Med Biol Res* 35: 581-7
40. Song C, Dinan T, Leonard BE (1994) Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls. *J Affect Disord* 30: 283-8
41. Legros S, Mendlewicz J, Wybran J (1985) Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 235: 9-11
42. Garcia FD, Coquerel Q, do Rego JC, *et al.* (2012) Anti-neuropeptide Y plasma immunoglobulins in relation to mood and appetite in depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 37: 1457-67
43. Garcia FD, Coquerel Q, Kiive E, *et al.* (2011) Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 118-25
44. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, *et al.* (1992) Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. *Biol Psychiatry* 32: 1035-41
45. Van Hunsel F, Wauters A, Vandoolaeghe E, *et al.* (1996) Lower total serum protein, albumin, and beta- and gamma-globulin in major and treatment-resistant depression: effects of antidepressant treatments. *Psychiatry Res* 65: 159-69
46. Bauer J, Hohagen F, Gimmel E, *et al.* (1995) Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 38: 611-21
47. Herbert TB, Cohen S (1993) Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 113: 472-86
48. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M (2005) Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 201-17
49. Fetisov SO, Hallman J, Nilsson I, *et al.* (2006) Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. *Biol Psychiatry* 60: 799-802
50. Karaiskos D, Mavragani CP, Sinno MH, *et al.* (2010) Psychopathological and personality features in primary Sjogren's syndrome--associations with autoantibodies to neuropeptides. *Rheumatology* 49(9): 1762-9

## Introduction

Les modèles animaux sont des outils essentiels pour étudier les paramètres génétiques, moléculaires, cellulaires, et environnementaux impliqués dans plusieurs troubles psychiatriques. Au cours des années, ces modèles ont participé à l'amélioration de nos connaissances de la pathogenèse de plusieurs troubles psychiatriques et de maladies neurodégénératives. Bien que les modèles animaux aient été largement utilisés en psychiatrie, en dépit de nombreuses années de recherches extensives, leur validité est encore en voie d'investigation et présente un défi pour les chercheurs et les cliniciens [1].

La notion de modèle, et encore plus celui de modélisation en matière scientifique est un concept relativement récent. En effet, Suzanne Bachelard mentionne son apparition au début du xx<sup>e</sup> siècle dans *l'Encyclopedia Britanica* sous la signature de Boltzman. Nous retiendrons deux définitions qui nous semblent le mieux illustrer le propos de ce chapitre. D'abord celle du dictionnaire *Larousse* : « Un modèle est toute structure formalisée pour rendre compte d'un ensemble de phénomènes qui possèdent entre eux certaines relations » et celle plus simple de Paul Valéry : « un modèle c'est ce qui permet de réfléchir » [2].

Selon McKinney [3] les modèles animaux sont développés chez une espèce pour étudier les phénomènes qui se produisent dans une autre espèce. Kaplan [4] ajoute qu'un modèle ne peut être validé que s'il possède des analogies avec le comportement chez l'Homme ou avec une pathologie. L'utilisation de modèles animaux est bien établie pour l'étude des bases biologiques des troubles psychiatriques. Malgré de traditionnelles difficultés pour accepter les modèles animaux de pathologies psychiatriques reposant sur le fait qu'il n'y a aucune preuve que ce qui se produit dans le cerveau de l'animal est équivalent à ce qui se produit dans le cerveau d'un être humain, ces modèles sont devenus un outil

### M. Bourin (✉)

Laboratoire de pharmacologie clinique  
Université de Nantes  
98, rue Joseph Blanchart  
44000 Nantes  
michel.bourin@univ-nantes.fr

inestimable pour l'analyse des multiples causes génétiques, environnementales ou pharmacologiques de symptômes similaires à ceux de malades possédant un désordre spécifique[5].

Les modèles animaux recherchés devraient répondre idéalement à trois critères de validité :

- validité créative (*face validity*) où le modèle est phénotypiquement similaire et implique que la réponse observée dans le modèle animal soit identique à la réponse comportementale et physiologique ou physiopathologique observée chez l'Homme. La réponse comportementale chez la Souris est bien sûr très différente de l'éthogramme humain qui inclut l'aspect verbal qui est absent chez les rongeurs ;
- la validité prédictive (*predictive validity*) implique que le modèle soit sensible aux agents pharmacologiques cliniquement efficaces et que les substances anxiogènes doivent produire l'effet inverse. Enfin les substances n'ayant aucune activité en clinique ne doivent pas en avoir dans les modèles animaux ;
- le critère de validité théorique (*construct validity*) est en rapport avec la ressemblance entre le raisonnement théorique à la base du modèle animal et le comportement humain.

Cela exige que les étiologies comportementales et les facteurs biologiques sous-jacents du trouble soient semblables chez les animaux et les êtres humains. Souvent les chercheurs oublient de spécifier s'ils cherchent un modèle de corrélation (par exemple basé sur la validité prédictive, c'est-à-dire un modèle qui est sélectivement sensible aux molécules thérapeutiques), un modèle isomorphe (validité créative, c'est-à-dire un modèle qui implique que la réponse comportementale humaine et animale soient la même) ou un modèle homologue (validité théorique vraie, c'est-à-dire un modèle qui implique que la cause de la réponse du comportement chez l'animal soit suffisante pour provoquer la même réponse chez l'Homme). Les comportements observés sont les résultantes de l'intégration de tous les processus mis en place au niveau de différents systèmes d'organes, en interaction avec l'environnement social et physique. Les modèles animaux peuvent permettre l'étude de mécanismes comportementaux spécifiques et physiopathologiques, mais peuvent également aider dans le développement et la prédiction des réponses thérapeutiques de ligands pharmacologiques [6]. Le véritable problème repose sur l'identification et l'assimilation des troubles qui sont observés chez les animaux à ceux décrits par les cliniciens chez l'Homme. L'observation de ces comportements animaux fait courir le risque inévitable d'une interprétation anthropomorphique. Cependant si le modèle est capable d'être un miroir d'un symptôme ou mieux d'un syndrome pivot de la maladie mentale qu'il est censé refléter, il sera utile pour explorer les bases phylogénétiques de cette maladie chez l'Homme [7].

Ayant peur que ce chapitre ne soit un catalogue des modèles comportementaux des différentes pathologies en psychiatrie, nous avons choisi de ne prendre comme exemple que les modèles animaux d'anxiété.

---

## Les modèles animaux d'anxiété

La découverte des benzodiazépines dans les années 1960 et leur succès commercial considérable dans le traitement de l'anxiété ont suscité le développement de nombreux modèles animaux de l'anxiété. Malheureusement, comme les benzodiazépines étaient les seules molécules anxiolytiques disponibles en clinique à cette époque, la validité prédictive de ces premiers modèles a été basée principalement sur leur capacité à détecter l'activité pharmacologique des benzodiazépines. Cela a été mis en évidence dans les années 1980 lorsque des anxiolytiques non-benzodiazépines telle la buspirone s'est révélée être inactive sur les modèles animaux de l'anxiété, la validité de ces modèles ne fut pas remise en cause car la buspirone s'est avérée peu efficace chez l'Homme. D'autre part, il est devenu évident que l'anxiété n'est pas un trouble unitaire mais un phénomène complexe qui implique probablement plusieurs systèmes de neurotransmission avec des origines étiologiques variées et peut être classés en plusieurs formes comprenant l'anxiété état et trait et l'anxiété normale et pathologique. Les études animales ne peuvent pas modéliser tous les aspects de l'anxiété humaine mais elles permettent des investigations détaillées des processus neurobiologiques et psychologiques dans des états où la peur peut inférer, telles que des réponses à des stress aversifs aigus ou répétés. La réalité clinique de l'hétérogénéité des troubles anxieux suggère qu'il existe des substrats neurobiologiques distincts pour chacun de ces troubles. Il est alors nécessaire d'examiner si les différents modèles animaux sont capables de détecter ces différences. Associer un test d'anxiété particulier à un trouble de l'anxiété particulier est une tâche extrêmement difficile. Plusieurs modèles animaux associés peuvent donc être plus appropriés pour un type de désordre anxieux plutôt qu'un autre, de même un seul modèle ne peut sans doute pas suffire pour détecter des ligands qui affectent un trouble provoqué par des mécanismes divers et multiples [8].

Handley [9] a essayé de classer les modèles animaux de l'anxiété d'après la nature du stimulus aversif et de la réponse obtenue, suggérant que le contrôle neuronal de l'anxiété est différent selon que l'interprétation d'un signal aversif est inné ou acquis et selon qu'il induit une réponse ou inversement inhibe un comportement continu et récompensé. Les modèles animaux d'anxiété peuvent être classés en deux grandes sous-classes principales (tableau I) :

- la première implique des réponses conditionnées de l'animal à des événements stressants et souvent douloureux (par exemple : l'exposition à des chocs électriques plantaires) ;
- la seconde inclut des modèles basés sur des stress éthologiques et implique les réactions spontanées ou naturelles de l'animal aux stimuli stressants (par exemple : la fuite, l'évitement, l'immobilisation) qui n'impliquent ni douleur ni inconfort (par exemple : exposition à un nouveau compartiment fortement illuminé ou exposition à un prédateur).

**Tableau 1** – Classement des modèles animaux d'anxiété.

| Réponses Conditionnées        | Réponses Non-Conditionnées         |
|-------------------------------|------------------------------------|
| Test de Geller-Seifter (GS)   | Labyrinthe en croix surélevé (EPM) |
| Test de Vogel                 | Test de la double enceinte (L/D)   |
| Test des Quatre Plaques (FPT) | Test d'interaction sociale (IS)    |
| Aversion gustative            | Vocalisations ultrasoniques        |
| Enfouissement défensif        | Batterie de tests peur/anxiété     |
| Evitement passif/actif        | Menace d'un prédateur              |
|                               | Test de l'escalier                 |
|                               | Test de la planche à trous         |
|                               | Open field                         |

Les modèles animaux de peur et d'anxiété ayant des bases éthologiques tentent de se rapprocher des conditions naturelles sous lesquelles de tels états émotionnels existent. En utilisant des stimuli aversifs non-douloureux pour induire peur et anxiété, les tests éthologiques minimiseraient de possibles effets de motivation ou de perception qui pourraient être confondus et interférer avec des mécanismes d'apprentissage ou de mémoire, de faim ou de soif ou des mécanismes de nociception [10]. Ces modèles doivent permettre de concevoir un profil comportemental vraiment complet des interventions expérimentales. Comparés aux modèles conditionnés, les tests basés sur des données éthologiques semblent être plus proches de l'anxiété humaine. Cependant, les modèles éthologiques présentent des différences individuelles et un niveau de base comportemental variable. Néanmoins, les stimuli éthologiques sont de nature diverse.

La peur conditionnée chez l'animal requiert l'association d'un stimulus neutre avec un choc électrique. Les présentations subséquentes du stimulus vont interrompre l'activité normale de l'animal et induire un comportement d'évitement ou de défense. L'entraînement préalable des sujets pour atteindre un niveau spécifique de réponse décroît la variabilité individuelle. L'évaluation automatisée

des paramètres étudiés, avec un contrôle rigoureux et des manipulations méthodologiques des variables expérimentales, facilite aussi l'utilisation de modèles conditionnés. Néanmoins, de tels tests nécessitent des efforts et du temps. La nécessité d'un certain degré de motivation (privation de nourriture ou d'eau) et l'implication de stimuli ou d'événements douloureux perturbent souvent les résultats, aboutissant à d'autres interprétations possibles [10, 11]. De plus, l'influence d'une expérience antérieure des drogues et souvent un faible taux de réponse basale sont des difficultés supplémentaires rencontrées dans les modèles de conflit utilisant des primates [12].

Les modèles de comportement chez le rongeur ont été optimisés pour le Rat au cours du dernier siècle. Actuellement, la Souris est de loin la plus étudiée comme organisme d'étude génétique, car sa stabulation est plus facile (beaucoup plus de souris peuvent être logées dans un espace donné), son élevage est plus rapide, les techniques de recombinaisons homologues sont maintenant standardisées pour la Souris (et généralement non disponibles pour le Rat) et son génome est caractérisé de façon plus complète. L'environnement doit répondre à ce paradoxe en essayant d'adapter à la Souris des tests développés chez le Rat, avec un succès mitigé. Quelques tests ont été facilement modifiés et validés pour la Souris tandis que d'autres restent moins fiables et moins robustes dans cette espèce. La plupart des modèles impliquent l'exposition de l'animal à des stimuli externes (par exemple : signal associé avec des chocs plantaires, une forte lumière, un prédateur) ou internes (par exemple : états induits par une substance/médicament) qui sont supposés être capables d'induire l'anxiété chez les animaux.

Étant donné qu'aucun de ces modèles n'implique un comportement apparenté à l'anxiété pathologique, Lister les a décrits comme des modèles animaux de l'anxiété « état ».

L'anxiété « état » est ce qui est vu dans une réponse par rapport au niveau de stress et à la façon dont le stress est perçu [13]. Dans de telles procédures, les sujets (animaux) vont faire l'expérience de l'anxiété à un moment particulier dans le temps et cette anxiété est augmentée par la présence de stimuli anxiogènes. Les modèles de l'anxiété « pathologique » font souvent référence aux modèles d'anxiété « trait »; l'anxiété « trait » est une caractéristique persistante et robuste de la personnalité individuelle qui reflète la façon dont on interagit avec l'environnement social et physique. Contrairement à l'anxiété « état », l'anxiété trait ne varie pas d'un moment à l'autre et est considérée comme une caractéristique durable d'un individu [14].

## Le test du labyrinthe en croix élevé (EPM)

un des tests comportementaux les plus utilisés pour la recherche dans l'anxiété et fréquemment utilisé chez la Souris est le test en croix élevé (*Elevated Plus Maze*, EPM) [15], modèle initialement développé pour le Rat [16, 17] et plus récemment, pour d'autres espèces telles que le Cobaye, le Campagnol, le Hamster et la Gerbille [18, 19]. De nombreux dérivés de l'EPM ont également été développés y compris le labyrinthe en T élevé [20, 21], le labyrinthe en forme de zéro [22] et l'exposition à un labyrinthe élevé instable (UEEPM) [23-25], un modèle d'anxiété extrême récemment établi chez le Rat est constitué de quatre bras ouverts oscillant dans le plan horizontal. L'EPM a été largement utilisé comme un outil d'étude des bases psychologiques et neurochimiques de l'anxiété, pour le *screening* de substances modulant l'anxiété ou le *screening* de génotypes de Souris [8, 13, 26-29]. L'EPM a la forme d'une croix avec deux bras ouverts qui se font face et sont séparés par un carré central et deux bras de même dimension, mais fermés par des parois. Le labyrinthe est élevé par rapport au sol de telle façon que les bras ouverts combinent des éléments non familiers, c'est-à-dire une ouverture sur le vide. L'EPM est basé sur l'aversion naturelle des rongeurs pour les espaces ouverts et utilise le conflit entre le désir d'exploration de l'animal et son aversion pour les espaces ouverts élevés (fig. 1). Le profil comportemental induit par l'EPM semble inclure des facteurs néophobiques et exploratoires, un conflit entre exploration et évitement des bras ouverts qui représentent le facteur stressant. Ce modèle est donc souvent classé comme modèle comportemental non-conditionné et spontané de conflit [30].

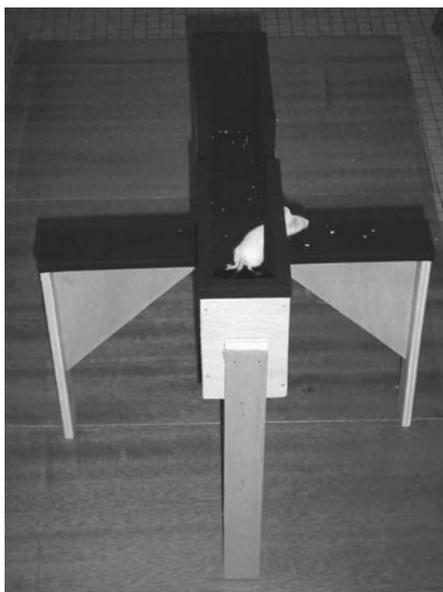


Fig.1 – Labyrinthe en croix élevé (EPM).

Les souris provenant généralement de leur cage de maintenance montrent un comportement caractérisé par l'évitement des bras ouverts avec une nette préférence pour les bras fermés. L'ordre de préférence est les bras fermés, la plateforme centrale et puis les bras ouverts, indiquant un penchant pour les sections relativement sécurisées du labyrinthe [31]. Ce comportement est supprimé par les anxiolytiques et potentialisé par les substances anxiogènes. Les paramètres d'anxiété mesurés sont le nombre d'entrées dans les bras ouverts, le nombre d'entrées dans les bras ouverts rapporté au nombre total d'entrées dans les bras et le temps passé sur les bras ouverts. Bien qu'une version automatisée de l'EPM existe (par exemple grâce à l'utilisation de cellules photo-électriques et d'un système vidéo) et soit utilisée maintenant dans quelques laboratoires [32-34], la plupart des groupes de recherche observent encore le comportement de leurs animaux pendant le test. Ainsi, les différents paramètres de l'EPM sont traditionnellement comptabilisés directement pendant la durée du test ou bien à partir d'images vidéo par des observateurs entraînés.

Lister [15] a montré que les paramètres comportementaux de l'EPM chez la Souris fournissent des données sur deux facteurs indépendants, l'un reflétant l'anxiété et l'autre l'activité motrice. Le pourcentage d'entrées dans les bras ouverts et le temps passé sur les bras ouverts représentent de bons paramètres pour la mesure de l'anxiété dans ce modèle [35]. En revanche, le nombre total d'entrées, mesure initialement proposée comme mesure de l'activité de l'animal, représente une donnée contaminée et les modifications observées de ce paramètre peuvent refléter des variations soit au niveau de l'anxiété soit au niveau moteur. Des analyses plus tardives des différents paramètres ont confirmé l'analyse de ces données et il a été montré que le nombre d'entrées dans les bras fermés fournissait une meilleure mesure de l'activité motrice [36, 37]. Cependant le paramètre, indicateur de l'activité locomotrice dans l'EPM, à prendre en compte reste inconnu. Quelques chercheurs utilisent donc le paramètre entrées totales comme un indicateur de l'activité locomotrice [15, 31, 38], ou comme un indicateur mixte de l'activité anxiolytique/locomotrice [35, 38] et les entrées dans les bras fermés comme un index d'exploration protégées [39]. La signification des paramètres dans l'EPM est modifiée chez le Rat par le genre : pour le Rat mâle l'élément le plus fort est l'anxiété, avec une activité motrice relativement insignifiante. Pour les femelles, la situation est inversée avec une activité motrice représentant le facteur le plus important. Cela implique des conséquences importantes pour les expérimentations, étant donné que les femelles seraient moins sensibles aux manipulations qui modifient l'anxiété dans ce test et seraient plus sensibles à celles qui influencent l'activité motrice spontanée. Il serait important de déterminer si les différences selon le genre retrouvées chez le Rat s'appliquent aussi à la Souris, en utilisant des souris génétiquement modifiées mais où le nombre d'animaux est limité où les groupes peuvent comprendre des mâles et des femelles. Il pourrait y avoir une perte de sensibilité due aux effets génétiques.

L'EPM permet une sélection rapide des substances modulant l'anxiété et permet également l'analyse de l'implication des récepteurs mutés chez la Souris (génotypes modifiés tels CCK2 KO et 5HT1A KO) sans nécessiter d'entraînement et sans impliquer des programmes complexes. Ce test offre un grand nombre d'avantages par rapport à d'autres modèles animaux de l'anxiété impliquant privation de nourriture ou d'eau, ou une administration de chocs. En effet, l'action de certaines molécules sur les phénomènes de faim ou de sensibilité à la douleur peut interférer avec les résultats expérimentaux. Malheureusement, les comportements des animaux sur le labyrinthe peuvent être influencés par des variations dans les conditions de test, ce qui peut entraîner des divergences dans les résultats incluant une large gamme d'animaux (âge, sexe, souches) et différentes procédures expérimentales (conditions d'hébergement, de préhension [*handling*], temps de passage, exposition préalable à d'autres tests, conditions d'éclairage, méthode de comptabilisation des paramètres, voies d'administration des substances, construction du labyrinthe lui-même) [11, 28, 30, 40-46]. Il est probablement exact qu'il existe de nombreuses variantes du labyrinthe dépendantes de chaque laboratoire employant ce modèle. Ainsi, il est plus facile de comprendre les variations de résultats entre les laboratoires qui utilisent des procédures différentes.

Les molécules agissant sur le système sérotoninergique sont particulièrement enclines aux variations de résultats dans l'EPM ce qui peut s'expliquer par le fait que l'EPM détecte de multiples effets des substances qui interagissent avec le système 5-HT. Plusieurs groupes de chercheurs ont montré que l'utilité et la sensibilité de ce modèle pouvaient être améliorées grâce à une approche éthologique plus adaptée [22, 47, 48]. Très tôt, il y a eu des tentatives pour exploiter des bases de données plus larges telles que le travail de Pellow *et al.* [17] qui incorporent des mesures d'attitude, d'immobilisme et une quantification de la défécation; Moser [49] enregistre les redressements, les tentatives d'entrée dans un bras par une posture d'étirement (*stretched attend posture* ou SAP). Lee et Rodgers [50] incluent des mesures de redressements et le temps passé sur la plate-forme. Rodgers et Johnson [35] ont développé et redéfini une version «éthologique» du labyrinthe chez la Souris qui intègre des postures comportementales spécifiques (par exemple: l'estimation du risque [*risk assessment*], le plongeon de la tête [*head dipping*] et le SAP) et les mesures spatio-temporelles conventionnelles d'évitement des bras ouverts. Cependant, au lieu d'éliminer les problèmes rencontrés avec ce modèle, le nombre croissant de paramètres comportementaux pris en compte dans l'EPM peut conduire à la confusion et entraîner des difficultés pour interpréter et comparer les résultats entre les laboratoires [30].

Bien que des premières données aient suggéré très tôt une bonne stabilité pour les procédures de test-retest [15, 17], une littérature importante indique maintenant qu'une seule exposition préalable au labyrinthe induit une augmentation de

L'évitement des bras ouverts dans les tests suivants [10, 31, 39, 50-53] indiquant ainsi une augmentation du niveau d'anxiété. L'efficacité anxiolytique des BDZs est fortement réduite voire abolie par une exposition préalable au test sans administration de substance [15, 47, 53]. Ajoutée à ces observations, l'exposition préalable au test semble altérer fondamentalement la nature de la future réponse émotionnelle au labyrinthe. Plus spécifiquement, il existe deux états d'anxiété distincts générés chacun par les deux expositions au test [39, 53, 54]. Il apparaît que c'est l'aspect ouvert du bras qui serait le facteur le plus important contrôlant le comportement lors de la première exposition, alors que les redressements sont l'aspect le plus important lors de la deuxième exposition [39]. Cela a deux implications pour la recherche. En premier lieu, cela veut dire que le même modèle animal peut être utilisé pour l'étude des modifications comportementales dans deux états différents de l'anxiété et qu'il est possible qu'une modification comportementale puisse être détectée dans l'un et non dans l'autre. Deuxièmement, cela veut aussi dire qu'il faut faire attention si les souris subissent seulement un retest sans que les substances étudiées aient été évaluées dans un test simple sur des souris naïves.

### **Le test de la double enceinte éclairée (*light/dark paradigm, l/d*)**

Le test d'exploration de la double enceinte illuminée est un autre test communément utilisé chez les rongeurs comme modèle animal de l'anxiété [55, 56]. Imaginé par Crawley *et al.* il y a 30 ans [57], ce test est basé sur l'aversion innée des rongeurs pour les lieux fortement éclairés et sur leur comportement spontané d'exploration en réponse à un stress léger, c'est-à-dire un nouvel environnement et la lumière. Ce modèle autorise les souris à explorer librement deux compartiments qui varient dans la taille (2/1), la couleur (blanche/noire) et l'éclairage (fort/atténué) (fig. 2). Les souris témoins placées dans le compartiment éclairé se déplacent rapidement vers le compartiment sombre. Après l'administration d'un traitement anxiolytique (BDZ), l'apparente appréhension de rester ou de se déplacer dans le compartiment éclairé est abolie. Depuis lors, le test L/D a été largement utilisé pour étudier les anxiolytiques chez la Souris [58-61], a été étendu au Rat [62] et a été sujet à diverses modifications. Les dimensions de la boîte et des compartiments ont été modifiés [60, 63, 64]. Dans d'autres variantes, un tunnel reliant les deux compartiments a été ajouté [65, 66] dans lequel la forme de l'appareil a été transformée en un couloir dans lequel se déplacent les animaux [66].

Parallèlement à ces développements, des indices supplémentaires d'activité anxiolytique ont été retenus tels que l'activité comportementale relative par rapport au temps passé dans chaque compartiment [58, 60, 61, 68]. Cinq paramètres principaux sont disponibles pour mesurer le profil anxiolytique des substances étudiées :

- le temps de latence pour le premier passage du compartiment éclairé vers le sombre;
- le nombre de transitions entre les deux compartiments;
- les mouvements dans chaque compartiment;
- le temps passé dans chaque compartiment;
- les redressements et les activités de toilettage sont parfois mesurés.

Griebel *et al.* [69, 70] ont introduit le paramètre « tentatives d'entrées dans le compartiment clair suivies par les réponses d'évitement » qui inclut les SAPs. Les BZDs diminuent le nombre de tentatives d'entrée dans la partie aversive, car les souris entrent directement dans le compartiment éclairé sans hésitation, ce qui reflète un profil indicatif de l'activité anxiolytique [69-71]. Un autre paramètre suggéré par Lapin [72], comme un index de l'effet anxiogène, est la tendance le comportement des souris à se pencher et à jeter des coups d'œil furtifs hors du compartiment sombre. La diminution de ce comportement semble être un effet constant des substances anxiogènes. Cependant, ce comportement est invariablement ignoré au profit d'un simple index spatio-temporel. La mesure la plus constante et la plus utilisée pour étudier l'effet de type anxiolytique est le temps passé dans le compartiment illuminé, ce paramètre fournissant la réponse dose-effet la plus régulière avec diverses substances [68].

Il existe de nombreuses expérimentations non génétiques et non pharmacologiques utilisées pour étudier le niveau général de stress de l'animal, qui lorsqu'elles sont exécutées avant le test, ont des effets profonds sur le comportement dans

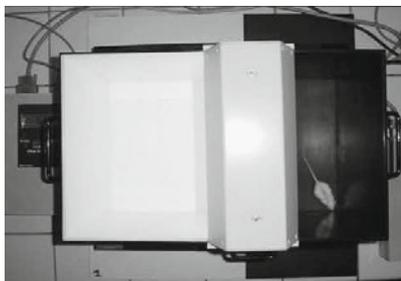


Fig.2 – Test de la double enceinte sombre et éclairée.

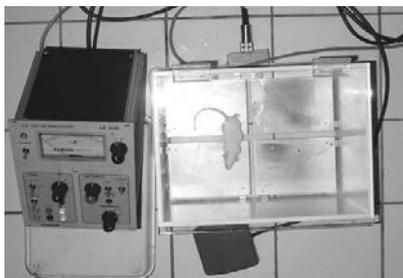
le L/D modèle. Une exposition préalable des souris au test de l'EPM supprime la réponse anxiolytique du diazépam dans le modèle de L/D [73] alors que le stress induit par le test de suspension par la queue peut augmenter la sensibilité de la réponse de type anxiolytique [74]. Le test de la nage forcée supprime le comportement général et augmente l'effet désinhibiteur du diazépam dans les deux compartiments alors que des chocs électriques plantaires, juste avant le test, réduisent significativement l'activité dans le compartiment sombre sans altérer le comportement dans le compartiment éclairé. L'exposition de souris CD-1 à

l'odeur d'un prédateur (mimée par la 2,5-dihydro-2,4, 5-trimethylthiazoline ou TMT) ou une odeur témoin (acide butyrique ou AB) induit une anxiété dans le test de la L/D par rapport aux souris témoins. Les souris exposées soit à la TMT soit à l'AB mettent plus de temps à entrer à nouveau dans la partie éclairée et passent aussi moins de temps dans ce compartiment par rapport aux souris témoins. Certaines données indiquent qu'une expérience préalable au test compromet sérieusement l'efficacité anxiolytique du chlordiazépoxide (CDP) dans le test de la L/D chez la Souris sans altérer considérablement le comportement basal [75]. Le choix de la souche et de l'âge de l'animal est également un facteur important. Les études menées par Hascoët *et al.* [68, 76] indiquent une préférence pour la souche de Souris *Swiss* âgées de 4 semaines, un effet âge ayant été observé.

Les propriétés anxiolytiques de la cyamémazine ont été confirmées par le test [77].

### **Le test des quatre plaques (*four plates test, fpt*)**

Le test des quatre plaques proposé par Boissier *et al.* [78] est basé sur la suppression d'un comportement simple et inné chez la Souris c'est-à-dire l'exploration d'un nouvel environnement. L'appareil consiste en quatre plaques de métal rectangulaires identiques reliées entre elles et formant ainsi le sol de la cage. Le comportement exploratoire est supprimé par la délivrance d'un faible choc électrique plantaire. Chaque fois que la Souris se déplace d'une plaque à l'autre par l'expérimentateur qui électrifie le sol entier, provoquant une réaction rapide de l'animal. Les BDZ augmentent le nombre de passages punis accepté par l'animal [79]. Avant que toute conclusion ne soit tirée des résultats de ce test pour une substance étudiée, il est nécessaire de vérifier que cette substance n'a pas d'effet analgésique. Cela est facilement vérifiable grâce à l'utilisation du test de la plaque chauffante avec la morphine comme substance de référence (fig. 3). Ce modèle n'est pas utilisé communément dans d'autres laboratoires et la comparaison est de ce fait difficile à formuler. De plus, les facteurs pouvant influencer le comportement des souris dans ce test n'ont pas été profondément étudiés. Cependant, son succès dans notre laboratoire et la démonstration d'un



**Fig.3** – Test des quatre plaques.

effet de type anxiolytique pour des antidépresseurs dans ce modèle (par rapport à beaucoup de modèles traditionnels utilisés) accentuent la validité de ce modèle [80]. Notre laboratoire a rapporté également qu'une exposition unique préalable d'une souris non traitée au test des quatre plaques réduit les réponses punies lors d'un retest à des intervalles qui vont de 24 h à 42 jours [81]. En outre, l'expérience préalable atténue également la réponse aux anxiolytiques, diazépam et lorazépam, de façon semblable à celle observée dans l'EPM et la L/D.

À l'heure actuelle, le FPT est de plus en plus utilisé, pour la détection de l'effet anxiolytique potentiel de nouveaux médicaments [82-84]. Nous avons contribué à mieux comprendre le mécanisme d'action du test en injectant des réactifs plus ou moins spécifiques de récepteurs sérotoninergiques dans l'hippocampe, dans l'amygdale et dans la substance grise périacqueducale [85].

L'EPM et le L/D reposent sur le comportement spontané et, par conséquent, les animaux n'ont pas besoin d'entraînement. Ces modèles n'impliquent pas de stimulation nociceptive, de privation de nourriture ou de longues séances d'entraînement n'aboutissant qu'à des variables déconcertantes. De plus, ils permettent le dépistage d'effets fiables d'anxiolytiques aussi bien que d'effets anxiogènes et ont été validés au niveau comportemental et physiologique. Le modèle de la L/D est considéré comme étant plus éthologique que l'EPM avec moins de stimuli aversifs. Le FPT diffère considérablement des deux autres modèles car il implique une réponse punie. Il est simple à utiliser et n'exige pas d'entraînement préalable de l'animal. L'utilisation de ces trois tests peut donner de meilleures indications quant au rôle du sous type de récepteur 5-HT<sub>2</sub> impliqué dans l'anxiété et produire de nombreuses informations supplémentaires pour l'analyse des effets des différents ligands utilisés [86-87]. Par ailleurs, il a été montré l'action anxiolytique des inhibiteurs de recapture de la sérotonine sur ce test [55].

---

## Protocoles de test-retest

Les protocoles de réexposition à un test se sont développés en parallèle à la recherche sur les modèles animaux d'anxiété. En effet, les chercheurs ont tenté de sensibiliser les modèles en plaçant l'animal plusieurs fois dans le même environnement de test. Il a été constaté en effet que lors d'un retest, il y avait une augmentation du niveau « d'anxiété », mais pas de variation de l'activité locomotrice. Ce résultat a été démontré dans l'EPM chez la Souris. Les indices comportementaux relevés pour connaître l'activité locomotrice de l'animal (*sniffing*, *rearing*, entrée dans les bras ouverts et entrées totales dans les bras) sont restés stables au cours des différentes expositions à l'EPM [31].

De manière inattendue, les résultats ont montré que l'exposition répétée au test n'augmentait pas l'efficacité des traitements, et même la diminuait. Ainsi, en travaillant sur l'efficacité des traitements de référence que sont les benzodiazépines, l'équipe de Sandra File a mis en évidence une perte de l'effet de type anxiolytique de ces molécules chez des animaux précédemment exposés au test [15]. Petit-Demoulière *et al.* [88] ont confirmé ces résultats sur le test des quatre plaques en précisant le mécanisme [89].

Le test-retest a été évalué récemment dans un article de synthèse [90].

## Discussion

Une revue de la littérature démontre que l'EPM est un des modèles les plus fréquemment utilisés dans l'anxiété. L'EPM est cependant sujet à une multitude de variantes (par exemple, le test de l'EPM instable, le labyrinthe en forme de zéro et le labyrinthe en T) et de plus, il existe une multitude de paramètres mesurés. Cela explique en partie les problèmes quant à la sensibilité du test et la reproductibilité des résultats obtenus avec les molécules anxiolytiques avérées ou potentielles, également observés dans les autres laboratoires. La figure 4 résume les variables probables (liées aux organismes ou aux procédures), qui influenceraient le comportement des souris dans le test de l'EPM et pourraient en expliquer les variations dans les résultats d'un laboratoire à l'autre et les échecs à reproduire les résultats.

L'intérêt récent visant à mettre en place la standardisation des tests a été motivé par des études exposant plusieurs génotypes de souris à différents stress et molécules régulant l'anxiété [91]. La standardisation représente une façon



Fig. 4 – Facteurs influençant la réponse comportementale des souris dans le test de l'EPM.

de garantir la reproductibilité des aspects qualitatifs et quantitatifs d'une mesure, ce qui aboutit, lors d'expérimentations complexes, à des résultats plus reproductibles ou interprétables entre les laboratoires et au sein d'un même laboratoire [46].

La sensibilité aux variables extérieures du comportement de type anxiété a été récemment soulignée dans une étude qui tentait de contrôler tous les aspects environnementaux du laboratoire, les conditions d'élevages des animaux et le protocole expérimental [46, 92]. Malgré leurs efforts pour harmoniser les conditions expérimentales induisant un comportement de type anxieux dans trois laboratoires séparés, (l'appareillage, les protocoles de test et beaucoup de variables environnementales étaient rigoureusement identiques), il y eut systématiquement des différences comportementales entre ces laboratoires.

De même, nous avons dans notre laboratoire noté que le niveau comportemental de base des souris varie d'une expérimentation à l'autre. De telles variations sont courantes lorsque différents groupes d'animaux sont utilisés même si une attention toute particulière est portée pour minimiser les différences dans les conditions expérimentales. Cela suggère que l'EPM (par rapport au FPT) soit prédisposé aux modifications climatiques et environnementales, bien que toutes les études aient été effectuées dans les mêmes conditions expérimentales. Les raisons en demeurent, en grande partie, inconnues et indiquent que les souris exposées à ce test sont sensibles à des facteurs difficilement contrôlables [69-70]. Une standardisation de l'environnement du laboratoire, par opposition aux situations de test ou aux composantes génétiques, est, en réalité, impossible [93]. Les animaux de laboratoire sont des êtres vivants qui répondent à des procédures scientifiques ou à des variations dans les conditions d'élevage que nous ne pouvons pas évaluer. Ces variations peuvent, soit biaiser nos résultats expérimentaux, soit introduire un bruit de fond suffisant pour masquer des différences survenant à partir des expériences [94-95]. De même, une homogénéité extrême ne peut être réalisée étant donné que des variations anatomiques individuelles, physiologiques et comportementales existent déjà au sein d'une souche dans l'univers fermé d'un laboratoire donné, même si des efforts acharnés sont réalisés pour obtenir un environnement constant [96].

Dans l'organisation d'une expérience, il est important de consacrer un temps adéquat pour considérer ces facteurs de variations et tenter de développer des stratégies appropriées pour les traiter. C'est actuellement un domaine actif de recherche, plusieurs laboratoires examinant les facteurs de variabilité au sein d'un même lieu et les facteurs interindividuels qui peuvent influencer le comportement des souris dans l'EPM, par exemple, les facteurs sociaux [97]. Les souris ont tendance à être hébergées en groupes du même genre [98], dans lesquels la structure sociale peut être très variable avec une hiérarchie sociale qui est habituellement obtenue et/ou maintenue à travers de constantes confrontations. De telles différences individuelles dans l'histoire sociale, l'état

social et le stress psychosocial peuvent exercer une influence incontrôlée sur le comportement lié au labyrinthe en croix et sur la sensibilité des molécules administrées.

Les facteurs saisonniers pourraient également influencer la réponse comportementale de la Souris, des variations de l'activité locomotrice ayant été rapportées chez le Rat [99]. Les modifications climatiques peuvent influencer les effets de molécules anxiolytiques, même si les expériences sont réalisées au même moment de l'année. Nous avons observé des modifications considérables en ce qui concerne le niveau comportemental de base des animaux témoins sur une période de trois ans, avec un glissement important des valeurs témoins vers une diminution du temps passé dans les bras ouverts et une diminution des entrées, suggérant une anxiété plus accentuée dans le test de l'EPM, gênant par la suite la détermination d'un profil anxiogène.

Une étude a caractérisé l'architecture génétique du comportement émotif chez le Rat en dressant une carte des loci (sur le chromosome 5) qui influencent d'une manière spécifique la réponse à des stimuli induisant la peur [95, 100]. Les variations interindividuelles dans ce gène ou son équivalent chez la Souris peuvent influencer la réponse comportementale dans un modèle de l'anxiété. Les différences interindividuelles peuvent dépendre aussi de la sensibilité à la molécule étudiée par certaines souris dans un même groupe. Lors de nos expériences, certaines souris dans le même groupe étaient moins actives pour une dose identique de diazépam (1 mg/kg) ou par rapport aux autres animaux qui montraient alors un comportement exploratoire et un profil de type anxiolytique. Ces données suggéreraient une différence possible dans la sensibilité et la réactivité de certains lots de souris *Swiss*. Ho *et al.* [101] ont rapporté que des différences individuelles entre des rats mâles *Wistar* peuvent être détectées dans des tâches telles que le test du labyrinthe en croix élevé. Les rats ont été initialement triés selon leur comportement dans le labyrinthe, sur la base du temps passé sur les bras ouverts, puis ont été divisés en deux sous-groupes selon leur fort ou faible niveau d'anxiété. Les auteurs ont alors utilisé cette sélection pour prédire la réponse pharmacologique dans d'autres tâches où des tests d'anxiété, d'aversion, ou de comportement de désespoir sont importants (test d'enfouissement ou nage forcée). La sensibilité différente de certaines molécules a été examinée chez le Rat [102] et ces auteurs ont montré que des différences individuelles dans la consommation orale de saccharose chez le Rat étaient prédictives de leur réactivité dans l'EPM.

Il est possible que des variations interindividuelles dans certains comportements (par exemple, l'activité locomotrice ou la consommation de saccharose) puissent prédire des différences individuelles dans un autre test (exploration dans l'EPM par exemple). Pour tester cette hypothèse il serait intéressant d'évaluer l'activité des souris dans une autre épreuve, avant de les attribuer à un groupe, par exemple, grâce à l'actimétrie, puis de sélectionner les individus répondeurs

selon le critère activité faible ou élevée, rendant ainsi plus robuste le test d'anxiété chez la souche de souris *Swiss* utilisée [103].

La Souris nous paraît être plus adaptée que le Rat pour la réalisation des tests, outre le fait que le prix de l'expérimentation est moins coûteux, il est possible de créer des individus dont on a enlevé un récepteur (*knock-out*) [104] permettant de préciser la nature biologique d'un comportement [105] ou d'une substance destinée à devenir un médicament. Durant toute la période de notre activité de recherche nous n'avons cessé de nous servir du médicament comme outil de la compréhension des comportements dans le cadre des maladies mentales. Le fait d'être à la fois comportementaliste chez l'animal et psychiatre clinicien a bien entendu facilité cette démarche.

Avant d'étudier, chez l'Homme, une nouvelle molécule potentiellement anxiolytique, il faut avoir une idée de son potentiel thérapeutique. Pour ce faire, il est nécessaire de recourir à des modèles animaux. Ces modèles permettent de créer et de mesurer l'anxiété, et par là même, de déterminer ou non l'existence d'un effet anxiolytique. Certains critiqueront cette façon de procéder en répliquant que l'on ne peut recréer, chez l'animal, l'anxiété que peut ressentir l'être humain. Évidemment, il n'existe aucun modèle d'anxiété tout à fait satisfaisant. Ainsi, les modèles animaux ne prétendent pas reproduire fidèlement les troubles anxieux observés chez l'Homme, mais sont seulement des outils utilisés afin de mieux appréhender ces troubles et de pouvoir, peut-être, découvrir les facteurs déterminants ou non dans l'anxiété et/ou l'action anxiolytique des molécules étudiées. Les modèles existant actuellement, même s'ils ne sont pas parfaits, présentent une bonne corrélation avec la clinique et sont donc largement utilisés dans un but prédictif ou explicatif. La sensibilité de ces modèles pour les benzodiazépines sert de référence permettant ainsi de comparer l'efficacité de différentes molécules anxiolytiques [8].

Les modèles animaux d'anxiété sont utilisés dans deux buts principaux :

- premièrement le *screening* de nouvelles substances et deuxièmement ;
- l'étude des neurotransmetteurs, et de leur mécanisme, impliqués dans l'anxiété.

Deux objectifs qui ne sont en fait pas indépendants l'un de l'autre : des informations sur le mode d'action de nouvelles molécules peuvent mener à de nouvelles approches dans l'étude des bases biologiques de l'anxiété, et ces connaissances peuvent elles-mêmes mener à un développement plus rationnel de nouveaux médicaments.

Les différents modèles utilisés pour exprimer et mesurer l'anxiété chez l'animal sont basés sur l'étude des comportements spontanés (exploration, prise de nourriture) ou sur celles de comportements plus complexes où interaction et apprentissage jouent un rôle plus large. Les modèles de comportement spontané s'appuient sur les réactions de l'animal à la punition, la non-récompense (frustration) et la nouveauté. La réduction ou le blocage de ces comportements

sont le reflet de la peur, de l'anxiété ou de la frustration de l'animal. Il est aussi possible d'induire de l'anxiété par diverses substances. Ce sont les procédures de discrimination et de préférence de place. Ceux-ci ne sont pas à proprement parler des modèles d'anxiété, mais ils donnent une idée globale de l'effet induit par la molécule, effet qui est sans doute le résultat de la superposition des effets centraux et périphériques de cette substance.

Il existe donc différents tests prédictifs d'une activité anxiolytique chez l'Homme, il n'est pas nécessaire qu'une substance soit active dans plusieurs tests mais plutôt que sa taille de l'effet sur le test soit élevée c'est-à-dire qu'elle réponde à faibles doses. C'est le cas de tous les anxiolytiques commercialisés y compris les antidépresseurs. Les corrélations avec la clinique ne sont pas exactement au rendez-vous, quand on trouve une substance ayant une action positive sur un ou plusieurs tests, on doit, quoi qu'il arrive, la développer dans l'anxiété généralisée avant d'envisager un développement dans une autre forme d'anxiété. Les tests présentés ici sont nécessaires *a minima* pour conduire un tel développement. De nouveaux modèles animaux se développent qui tentent de copier les modifications chez l'Homme entraînant des troubles comme l'autisme et la schizophrénie, outre le fait qu'ils ne sont pas validés pour la découverte de médicaments, ils ne s'appliquent pas à toutes les pathologies psychiatriques [106].

---

## Références

1. Razafsha M, Behforuzi H, Harati H, *et al.* (2013) An updated overview of animal models in neuropsychiatry. *Neuroscience* 240C: 204-18
2. Bourin M (1995) Le devenir des modèles pharmacologiques. *Thérapie* 50: 375-9
3. Mckinney WT (1984) Animal models of depression: an overview. *Psychiatr Dev* 2: 77-96
4. Kaplan M (2000) Atypical antipsychotics for treatment of mixed depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 61: 388-9
5. Shekhar A, Mccann UD, Meaney, *et al.* (2001) Summary of a National Institute of Mental Health workshop: developing animal models of anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 157: 327-39
6. Vermetten E, Bremner JD (2002) Circuits and systems in stress. 1. Preclinical studies *Depress Anxiety* 15: 126-47
7. Kaffman A, Krystal JH (2012). New frontiers in animal research of psychiatric illness. *Methods Mol Biol* 829: 3-30
8. Bourin M (1997) Animal models of anxiety: are they suitable for predicting drug action in humans? *Pol J Pharmacol* 49: 79-84

9. Handley SL, Mcblane JW (1991) 5-HT-the disengaging transmitter? *J Psychopharmacol* 5: 322-6
10. Rodgers RJ, Cao BJ, Dalvi A, Holmes A (1997) Animal models of anxiety: an ethological perspective. *Braz J Med Biol Res* 30: 289-304
11. Treit D (1985) Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 203-22
12. Sepinwall J, Grodsky FS, Cook L (1978) Conflict behaviour in the squirrel monkey: effects of chlordiazepoxide, diazepam and N-desmethyldiazepam. *J Pharmacol Exp Ther* 204: 88-102
13. Belzung C, Griebel G (2001) Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav Brain Res* 125: 141-9
14. Borsini F, Podhorna J, Marazziti D (2002) Do animal models of anxiety predict anxiety-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology* 163: 121-41
15. Lister RG (1987) The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 92: 180-5
16. Handley SL, Mithani S (1984) Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 327: 1-5
17. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M (1985) Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Meth* 14: 149-67
18. Hendrie CA, Eilam D, Weiss SM (1997) Effects of diazepam and buspirone on the behaviour of wild voles (*Microtus socialis*) in two models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 573-6
19. Yannielli PC, Kanterewicz BI, Cardinali DP (1996) Daily rhythms in spontaneous and diazepam-induced anxiolysis in Syrian hamsters. *Pharmacol Biochem Behav* 54(4): 651-6
20. Viana MB, Tomaz C, Graeff FG (1994) The elevated T-maze: a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacol. Biochem Behav* 49: 549-54
21. Zangrossi H JR, Graeff FG (1997) Behavioural validation of the elevated T-maze, a new animal model of anxiety. *Brain Res Bull* 44: 1-5
22. Shepherd JK, Grewal SS, Fletcher A, *et al.* (1994) Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* 116: 56-64
23. King SM (1999) Escape-related behaviours in an unstable elevated and exposed environment. I. A new behavioural model of extreme anxiety. *Behav Brain Res* 98: 113-26
24. Jones N, King SM (2001) Influence of circadian phase and test illumination on pre-clinical models of anxiety. *Physiol Behav* 72: 99-106

25. Jones N, King SM, Duxon MS (2002) Further evidence for the predictive validity of the unstable elevated plus-maze, a behavioural model of extreme anxiety in rats: differential effects of fluoxetine and chlordiazepoxide *Behav Pharmacol* 13: 525-35
26. Hogg S (1996) A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 54: 21-30
27. Holmes A, Parmigiani S, Ferrari PF, *et al.* (2000) Behavioural profile of wild mice in the elevated plus-maze test for anxiety. *Physiol Behav* 71: 509-16
28. File SE (2001) Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav Brain Res* 125: 151-7
29. Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, *et al.* (2002) Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res* 134: 49-57
30. Wall PM, Messier C (2000) Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze. *Behav Brain Res* 114: 199-212
31. Espejo EF (1997) Effects of weekly or daily exposure to the elevated plus-maze in male mice. *Behav Brain Res* 87: 233-8
32. Dawson GR, Tricklebank MD (1995) Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *TIPS* 16: 33-6
33. Cole JC, Rodgers RJ (1995) Ethological comparison of the effects of diazepam and acute/chronic imipramine on the behaviour of mice in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 473-8
34. Torres C, Escarabajal MD (2002) Validation of a behavioural recording automated system in the elevated plus-maze test. *Life Sci* 70: 1751-62
35. Rodgers RJ, Johnson JT (1995) Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 297-303
36. Cruz AP, Frei F, Graeff FG (1994) Ethopharmacological analysis of rat behaviour on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 171-6
37. Rodgers RJ, Johnson JT (1998) Behaviourally selective effects of neuroactive steroids on plus-maze anxiety in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 221-32
38. Rodgers RJ, Cole JC, Tredwell JM (1995) Profile of action of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, ondansetron and WAY 100289, in the elevated plus-maze test of anxiety of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 117: 306-12

39. Fernandes C, File SE (1996) The influence of open arm ledges and maze experience in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 54: 31-40
40. Griebel G, Belzung C, Perrault G, Sanger DJ (2000) Differences in anxiety-related behaviours and in sensitivity to diazepam in inbred and outbred strains of mice. *Psychopharmacology (Berl)* 148: 164-70
41. Handley SL, Mcblane JW (1993) 5-HT drugs in animal models of anxiety. *Psychopharmacol* 112: 13-20
42. Rodgers RJ, Cole JC (1994) Anxiolytic-like effect of (S)-WAY 100135, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist, in the murine elevated plus-maze test. *Eur J. Pharmacol* 261: 321-5
43. Van Gaalen MM, Steckler T (2000) Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behav Brain Res* 115: 95-106
44. Griebel G, Rodgers RJ, Perrault G, Sanger DJ (2000) The effects of compounds varying in selectivity as 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists in three rat models of anxiety. *Neuropharmacology* 39: 1848-57
45. Andrade MMM, Tomé MF, Santiago ES, *et al.* (2003) Longitudinal study of daily variation of rats' behaviour in the elevated plus maze. *Physiol Behav* 78: 125-33
46. Wahlsten D, Metten P, Philips TJ, *et al.* (2003) Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *J Neurobiol* 54: 283-311
47. Rodgers RJ, Lee C, Shepherd JK (1992) Effects of diazepam on behavioural and antinociceptive responses to the elevated plus-maze in male mice depend upon treatment regimen and prior maze experience. *Psychopharmacology (Berl)* 106: 102-10
48. Rodgers RJ (1997) Animal models of "anxiety": where next? *Behav Pharmacol* 8: 477-96
49. Moser PC (1989) An evaluation of the elevated plus-maze test using the novel anxiolytic buspirone. *Psychopharmacology (Berl)* 99: 48-53
50. Lee C, Rodgers RJ (1990) Antinociceptive effects of elevated plus-maze exposure: influence of opiate receptor manipulations. *Psychopharmacology (Berl)* 102: 507-13
51. Rodgers RJ, Cole JC (1993) Anxiety enhancement in the murine elevated plus maze by immediate prior exposure to social stressors. *Physiol Behav* 54: 383-8
52. Rodgers RJ, Cole JC (1993) Influence of social isolation, gender, strain, and prior novelty on plus-maze behaviour in mice. *Physiol Behav* 54: 729-36

53. Holmes A, Rodgers RJ (1998) Responses of Swiss-Webster mice to repeated plus-maze experience: further evidence for a qualitative shift in emotional state? *Pharmacol Biochem Behav* 60: 473-88
54. Andreatini R, Bacellar LFS (2000) Animal models: trait or state measure? The test-retest reliability of the elevated plus-maze and behavioural despair. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 24: 549-60
55. Hascoët M, Bourin M, Nic Dhonnchadha BÁ (2001) The mouse light-dark paradigm: a review. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 141-66
56. Bourin M, Hascoët M (2003) The mouse light/dark box test. *Eur J Pharmacol* 463: 55-65
57. Crawley JN (1981) Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioural actions of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 695-9
58. Costall B, Jones BJ, Kelly ME, *et al.* (1989) Exploration of mice in a black and white test box: validation as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 777-85
59. Kilfoil T, Michel A, Montgomery D, Whiting RL (1989) Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice. *Neuropharmacology* 28: 901-5
60. Young R, Johnson DN (1991) Anxiolytic-like activity of R(+)- and S(-)-zacopride in mice. *Eur J Pharmacol* 201: 151-5
61. Sanchez C (1995) Serotonergic mechanisms involved in the exploratory behaviour of mice in a fully automated two-compartment black and white text box. *Pharmacol Toxicol* 77: 71-8
62. Timothy C, Costall B, Smythe JW (1999) Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behaviour in rats tested in the black-white box. *Pharmacol Biochem Behav* 62: 323-7
63. Gao B, Cutler MG (1992) Effects of acute administration of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, BRL 46470A, on the behaviour of mice in a two compartment light-dark box and during social interactions in their home cage and an unfamiliar neutral cage. *Neuropharmacology* 31: 743-8
64. Imaizumi M, Suzuki T, Machida H, Onodera K (1994) A fully automated apparatus for a light/dark test measuring anxiolytic or anxiogenic effects of drugs in mice. *Jpn J Psychopharmacol* 14: 83-91
65. Belzung C, Misslin R, Vogel E, *et al.* (1987) Anxiogenic effects of methyl-beta-carboline-3-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacol Biochem Behav* 28: 29-33

- 5
66. De Angelis L (1992) The anxiogenic-like effects of pentylenetetrazole in mice treated chronically with carbamazepine or valproate. *Methods Find Exp. Clin Pharmacol* 14(10): 767-71
  67. Shimada T, Matsumoto K, Osanai M, *et al.* (1995) The modified light/dark transition test in mice: evaluation of classic and putative anxiolytic and anxiogenic drugs. *Gen Pharmacol* 26: 205-10
  68. Hascoët M, Bourin M (1998) A new approach to the light/dark procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 60: 645-53
  69. Griebel G, Perrault G, Sanger DJ (1997) A comparative study of the effects of selective and non-selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype antagonists in rat and mouse models of anxiety. *Neuropharmacology* 36: 793-802
  70. Griebel G, Rodgers RJ, Perrault G, Sanger DJ (1997) Risk assessment behaviour: evaluation of utility in the study of 5-HT related drugs in the rat elevated plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav* 57: 817-27
  71. Griebel G (1996) Variability in the effects of 5-HT-related compounds in experimental models of anxiety or never ending story? *Pol J Pharm* 48: 129-36
  72. Lapin IP (1999) A decreased frequency of peeking out from the dark compartment--the only constant index of the effect of anxiogens on the behaviour of mice in a "light-darkness" chamber. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 49: 521-6
  73. Rodgers RJ, Shepherd JK (1993) Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 113: 237-42
  74. Sanchez C (1997) Acute stress enhances anxiolytic-like drug responses of mice tested in a black and white test box. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: 283-8
  75. Holmes A, Iles JP, Mayell SJ, Rodgers RJ (2001) Prior test experience comprises the anxiolytic efficacy of chloradiazepoxide in the mouse light/dark exploration test. *Behav Brain Res* 122: 159-67
  76. Hascoët M, Colombel MC, Bourin M (1999) Influence of age on behavioural response in the light/dark paradigm. *Physiol Behav* 66: 567-70
  77. Bourin M, Nic Dhonnchadha BÁ, Colombel MC, *et al.* (2001) Cyamemazine as an anxiolytic drug on the elevated plus maze and light/dark paradigm in mice. *Behav Brain Res* 124: 87-95
  78. Boissier JR, Simon P, Aron C (1968) A new method for rapid screening of minor tranquillizers in mice. *Eur J Pharmacol* 4: 145-51

79. Bourin M, Hascoët M, Mansouri B, *et al.* (1992) Comparison of behavioural effects after single and repeated administrations of four benzodiazepines in three mice behavioural models. *J Psychiatry Neurosci* 17: 72-7
80. Hascoët M, Bourin M, Colombel MC, *et al.* (2000) Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 65: 339-44
81. Hascoët M, Bourin M, Couetoux Du Tertre A (1997) Influence of prior experience on mice behaviour using the four-plate test. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 1131-8
82. Paluchowska MH, Mokrosz MJ, Charakchieva-Minol S, *et al.* (2003) Novel 4-alkyl-1-arylpiperazines and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines containing diphenylmethylamino or diphenylmethoxy fragment with differentiated 5-HT<sub>1A</sub>/5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> receptor activity. *Pol J Pharmacol* 4: 543-52
83. Griebel G, Simiand J, Steinberg R, *et al.* (2002) 4-(2-Chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-N-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]5-methyl-N-(2-propynyl)-1, 3-thiazol-2-amine hydrochloride (SSR125543A), a potent and selective corticotrophin-releasing factor(1) receptor antagonist. II. Characterization in rodent models of stress-related disorders. *J Pharmacol Exp Ther* 301: 333-45
84. Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E, *et al.* (2001) Potential anxiolytic- and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu<sub>5</sub> receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 132: 1423-30
85. Masse F, Petit-Demouliere B, Dubois I, *et al.* (2008) Anxiolytic-like effects of DOI micro-injections into the hippocampus (but not the amygdala nor the PAG) in the mice four plates test. *Behav Brain Res* 188: 291-7
86. Nic Dhonnchadha BÁ, Hascoët M, Bourin M (2003a) Anxiolytic-like effects of 5-HT<sub>2</sub> ligands on three mouse models of anxiety. *Behav Brain Res* 140: 203-14
87. Nic Dhonnchadha BÁ, Hascoët M, Jolliet P, Bourin M (2003b) Evidence for a 5-HT<sub>2A</sub> receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. *Behav Brain Res* 147: 175-84
88. Petit-Demouliere B, Hascoët M, Bourin M (2008) Triggering factors for one-trial tolerance in the four-plate test-retest in mice. *Eur Neuropharmacol* 18: 41-7
89. Petit-Demouliere B, Masse F, Cogrel N *et al.* (2009) Brain structures implicated in the four-plate test in naïve and experienced Swiss mice

- using injection of diazepam and the 5-HT<sub>2A</sub> agonist DOI. *Beh Brain Res* 204: 200-5
90. Hascoët M, Bourin M (2012) Evaluation of the test-retest model of anxiety in mice. *Current Psychopharmacology* 1: 247-51
  91. Wurbel H (2000) Behaviour and the standardization fallacy. *Nat Genet* 26: 263
  92. Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC (1999) Genetics of mouse behaviour: interactions with laboratory environment. *Science* 284: 1670-2
  93. Wahlsten D (2001) Standardizing tests of mouse behaviour: reasons, recommendations, and reality. *Physiol Behav* 73: 695-704
  94. Calatayud F, Belzung C (2001) Emotional reactivity in mice, a case of nongenetic heredity? *Physiol Behav* 74: 355-62
  95. Fernandez-Teruel A, Gimenez-Llort L, Escorihuela RM, *et al.* (2002) Early-life handling stimulation and environmental enrichment: are some of their effects mediated by similar neural mechanisms? *Pharmacol Biochem Behav* 73: 233-45
  96. Gartner K (1990) A third component causing random variability beside environment and genotype. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals? *Lab Anim* 24: 71-7
  97. Ferrari PF, Palanza P, Parmigiani S, Rodgers RJ (1998) Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiol Behav* 63: 821-7
  98. Palanza P (2001) Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neurosci Biobehav Rev* 25: 219-33
  99. Vetulani J, Marona-Lewicka D, Michaluk J, Popik P (1988) Stability and variability of locomotor responses of laboratory rodents. III. Effect of environmental factors and lack of catecholamine receptor correlates. *Pol J Pharmacol Pharm* 40: 273-80
  100. Fernandez-Teruel A, Escorihuela RM, Gray JA, *et al.* (2002) A quantitative trait locus influencing anxiety in the laboratory rat. *Genome Res* 12: 618-26
  101. Ho YJ, Eichendorff J, Schwarting RK (2002) Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression. *Behav Brain Res* 136: 1-12
  102. De Sousa NJ, Wunderlich GR, De Cabo C, Vaccarino FJ (1998) Individual differences in sucrose intake, predict behavioural reactivity in rodent models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 60: 841-6
  103. Bourin M, Petit-Demouliere B, Nic Dhonnchadha BÁ, Hascoët M (2007) Animal models of anxiety in mice. *Fund. Clin Pharmacol* 21: 567-74

104. Toth M (2003) 5-HT<sub>1A</sub> receptor knockout mouse as a genetic model of anxiety. *Eur J Pharmacol* 463: 177-84
105. Weiss KC, Kim DY, Pawson CT, Cordes SP (2003) A genetic screen for mouse mutations with defects in serotonin responsiveness. *Brain Res Mol* 115: 162-72
106. Nomura J, Takumi T (2012) Animal models of psychiatric disorders that reflect human copy number variation. *Neural Plast* 2012:589524.
107. Crawley J, Goodwin FK (1980) Preliminary report of a simple animal behaviour model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav* 13: 167-70
108. Gould TD, Gottesman II. (2006) Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models *Genes. Brain Behav* 5: 113-9
109. Onaivi ES, Bishop-Robinson C, Darmani NA, Sanders-Bush E (1995) Behavioural effects of (+/-)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, (DOI) in the elevated plus-maze test. *Life Sci* 57: 2455-66
110. Rex A, Fink H, Marsden CA (1994) Effects of BOC-CCK-4 and L 365.260 on cortical 5-HT release in guinea-pigs on exposure to the elevated plus maze. *Neuropharmacology* 33: 559-65

## Introduction

### Historique de la technique

Stimuler électriquement le cerveau à des fins thérapeutiques est une idée ancienne : les premières tentatives sont attribuées au médecin Scribonius Largus (en l'an 43 après Jésus-Christ) qui proposait de soigner migraines et maux de tête par des chocs électriques produits par l'application de poisson torpille sur le scalp. Au xv<sup>e</sup> siècle, Paracelsus soulignait l'effet potentiellement curatif du champ magnétique. Au xviii<sup>e</sup> siècle, Charles Le Roy expérimente l'effet de stimulations électriques générées par un fil électrique enroulé en spirale autour de la tête d'un sujet aveugle dans l'objectif de lui rendre la vision. L'objectif ne fut pas atteint, mais cette stimulation permit de générer des phosphènes montrant ainsi qu'une stimulation électrique non-invasive du cerveau pouvait modifier le fonctionnement cérébral transitoirement.

La découverte de l'induction électromagnétique par Mickael Faraday en 1831 [1], suivie des travaux d'Arsonval (1896) [2], de Thompson (1910) [3] et de Magnussen et Stevens (1911/1912) [4] démontrèrent qu'il était possible d'utiliser le champ magnétique pour induire un courant électrique dans le cerveau et générer des perturbations transitoires visuelles ou posturales. [1, 2].

Le développement de matériel spécifique pour une utilisation en neurosciences est en revanche récent puisque c'est l'équipe d'Anthony Barker, un chercheur britannique en ingénierie, qui développa le premier stimulateur magnétique capable de déclencher brièvement et transitoirement des mouvements muscu-

#### E. HAFFEN (✉)

Service de psychiatrie de l'adulte  
CIC-IT 808 Inserm – CHU de Besançon  
EA Neurosciences 481  
SFR FED 4234  
Université de Franche-Comté  
Fondation FondaMental  
Créteil  
emmanuel.haffen@univ-fcomte.fr

#### D. SZEKELY (✉)

Unité de psychiatrie de liaison  
et urgences/ECT-rTMS – Service de psychiatrie  
Centre Hospitalier Princesse Grace  
98000 Monaco. Inserm U 836  
Grenoble Institut des Neurosciences  
Équipe 11  
« Fonctions cérébrales et neuromodulation »  
david.szekely@chpg.mc

lares secondaires à un bref choc électrique transcrânien appliqué sur le scalp en regard du cortex moteur.

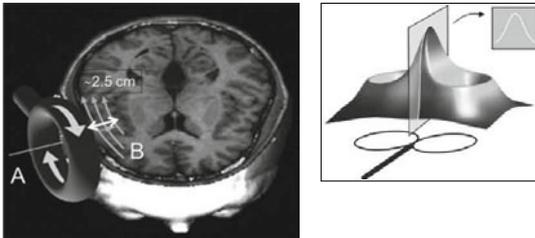
Cette découverte fit l'objet d'une publication en 1985 dans *The Lancet* et constitue le premier article de recherche scientifique moderne sur ce que l'on appellera désormais la *Transcranial Magnetic Stimulation* ou TMS [5].

Dès lors, les milieux médicaux et scientifiques s'emparent de la technique et, la technologie évoluant, seront peu à peu abordés tous les registres de la cognition (de la perception à l'action en passant par la mémoire, le langage, l'attention, etc.) et des applications thérapeutiques dans différentes disciplines : neurologie, psychiatrie, ORL. Cet engouement pluridisciplinaire pour la TMS se traduira par une explosion exponentielle des publications traitant de ce sujet : actuellement, on estime qu'une quinzaine d'articles sont publiés chaque semaine sur la TMS !

### Principes de base de la TMS

Le principe de l'induction électromagnétique décrit par Faraday est le suivant : un courant électrique alternatif parcourant une bobine de fil de cuivre A génère un champ magnétique qui induit un courant électrique (de sens inverse) dans une seconde bobine B si elle est située à proximité immédiate.

Dans le cadre de la TMS, la bobine A est appliquée sur le crâne et le tissu cérébral, très conducteur de courant, remplace la bobine B. Le champ magnétique est intense, mesuré à 2,5 tesla au maximum à la surface de la bobine puis s'atténue rapidement en s'éloignant de la bobine et ne pénètre donc que les couches corticales superficielles ( $\leq 2,5$  cm pour les bobines les plus couramment utilisées). La surface du champ magnétique va dépendre de la géométrie de la bobine utilisée ce qui permet d'obtenir des champs larges ou au contraire focaux (fig. 1).



**Fig. 1** – Modélisation du champ magnétique avec une sonde de stimulation en forme de huit (figure de droite). Modélisation de l'action transcrânienne superficielle lors de l'utilisation d'une sonde circulaire (figure de gauche).

Le courant induit est transitoire ( $< 280 \mu\text{s}$ ) et maximal dans la zone corticale située au regard du centre de gravité de la bobine. Ce courant induit va dépolariiser les axones à proximité, préférentiellement de ceux qu'il va traverser dans leur plus grande longueur. C'est ensuite par une action trans-synaptique

que l'effet immédiat locale se propagera à distance du site de stimulation en empruntant la connectique cérébrale. Si le courant induit est généré sur les neurones du cortex moteur afférent aux muscles de la main, c'est en descendant le faisceau pyramidal que la dépolarisation générée sera suivie de clonies de la main opposée au cortex stimulé.

## **Les paradigmes TMS : *single pulse*, *paired pulses* et la *repetitive TMS***

On distingue la TMS qui consiste à délivrer des impulsions unique ou double, de la répétitive TMS (rTMS) qui consiste à délivrer des trains répétés d'impulsions magnétiques. La TMS est un outil d'exploration électrophysiologique non-invasive utilisé en sciences cognitives et en explorations neurologiques fonctionnelles. La rTMS est utilisée pour moduler plus ou moins durablement un circuit neuronal lors de paradigmes expérimentaux en recherche cognitive chez l'Homme ou l'animal ou dans un objectif thérapeutique.

## **TMS comme outil d'exploration du système nerveux central : Les paradigmes expérimentaux d'excitabilité corticale**

### ***TMS single pulse***

L'impulsion générée est unique. L'utilisation de ce mode est généralement la recherche du seuil d'excitabilité du cortex moteur (seuil moteur) ou un objectif diagnostique pour évaluer la fonctionnalité de la voie pyramidale dans son intégralité.

### ***TMS paired pulses***

Deux impulsions séparées par un intervalle de temps très bref (1 à 100 msec. selon le paradigme) sont délivrées. Appliqué sur un même site cortical, ce mode de stimulation permet d'évaluer l'excitabilité intracorticale *in vivo*. Il est possible d'évaluer la fonctionnalité des systèmes GABAergiques et glutamatergiques intracorticaux grâce à cet outil non-invasif.

### ***Repetitive TMS* ou rTMS**

Les paramètres principaux de la rTMS sont définis par la fréquence de survenue de chaque impulsion exprimée en Hz (10Hz correspond à 10 impulsions par seconde), la durée d'un train d'impulsions, l'intervalle inter-trains (variable importante pour la sécurité d'utilisation), le nombre de trains et l'intensité délivrée par rapport au seuil moteur individuel, mesuré pour chaque patient en début de séance. Dans de nombreuses publications visant une application

thérapeutique, on retrouve également le nombre total d'impulsions reçues par le patient au cours de la cure.

Le choix de ces paramètres permet de proposer divers protocoles de stimulations dont la sécurité d'application doit être établie. La Société de Neurophysiologie et différentes autres sociétés savantes ont établi un ensemble de recommandations ainsi qu'une revue des effets indésirables susceptibles d'être déclenchés par la rTMS (des douleurs locales et céphalées aux troubles cognitifs, endocriniens, etc.), dont le risque de survenue est très faible si les règles de sécurité sont respectées [6].

### Des effets biologiques différents selon les paradigmes de rTMS.

À partir des travaux évaluant l'effet neuromodulateur de l'application de rTMS au regard du cortex moteur en utilisant des trains de rTMS hautes ou basses fréquences appliquées, et en mesurant la réponse sur l'amplitude de réponse musculaire, il a été montré que la TMS basse fréquence (inférieure ou égale à 1Hz) présente une action inhibitrice, et la rTMS haute fréquence ( $\geq 5$ Hz) une action activatrice. Cette dichotomie fait écho aux effets de dépression (LTD) ou de potentialisation (LTP) à long terme de la transmission synaptique obtenue chez l'animal suite à une stimulation électrique axonale hippocampique à basse ou haute fréquence. Ce point de vue reste probablement schématique car l'effet de la rTMS dépend de l'état initial de la zone corticale stimulée, de la dynamique d'activation-inhibition du réseau de neuronal stimulé. Parmi les protocoles rTMS récents, la *thêta-burst* est très étudiée car elle présenterait une puissance d'effet, en amplitude et en durée de l'effet, très supérieure aux protocoles classiques pour un temps de stimulation très bref. Huang *et al.* [7], à l'origine de la publication *princeps*, montrent un effet inhibiteur (cortex moteur) très puissant et prolongé après 49 secondes de stimulation *thêta-burst* en continu (« bouffée » de 3 impulsions à 50 Hz, survenant à un rythme *thêta* à 5 Hz). De manière similaire, un effet facilitateur puissant est observé après 3 minutes d'application lorsque les trains étaient intermittents (limités à 2 secondes avec un intervalle inter-trains de 8 secondes). Si la durée des inter-trains est intermédiaire, aucun effet physiologique n'est retrouvé, ce qui signe une action biologique très spécifique et non un effet de sommation des neurones stimulés.

### rTMS et applications thérapeutiques

L'utilisation de la rTMS dans le traitement des troubles dépressifs de l'humeur repose sur les données en neuro-imagerie fonctionnelle qui mettent en évidence l'existence d'un déséquilibre inter-hémisphérique dû à une hypoactivation du cortex DLPFC gauche. Le modèle intégratif de dépression de Mayberg *et al.* [8] décrit une hypofrontalité liée à une suractivation limbique et paralimbique (cortex cingulaire subgénéral, Cg25) et à une hypoactivité métabolique

du cortex cingulaire dorsal, supragénué antérieur (Cg24). L'état d'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC en particulier le DLPFC gauche) serait corrélé négativement avec l'intensité de la tristesse rapportée alors que l'activation de Cg25 serait corrélée positivement à la tristesse. Ces deux régions seraient alors directement reliées entre elles par des connexions inhibitrices: l'hypofonctionnement du DLPFC gauche diminuerait son action inhibitrice sur les structures sous corticales, expliquant la suractivation limbique et paralimbique. Des modèles cérébraux plus complexes sont actuellement proposés [9] mais l'idée d'un déséquilibre inter-hémisphérique dû à un déficit du cortex DLPFC gauche et ses conséquences à longue distance demeure la base du principe de la cure rTMS. Il s'agit de remédier à cette asymétrie cérébrale soit par une cure inhibitrice sur le cortex controlatéral (DLPFC droit), soit par une cure activatrice du cortex DLPFC gauche. Suite aux travaux pilotes de Höflich *et al.* [10], Georges *et al.* [11] et Pascual-Leone *et al.* [12], plus de 600 études ont été publiées. Les méta-analyses concluent à un effet significatif mais modéré de la rTMS; la méthode a été validée par les autorités sanitaires de certains pays (Canada, Israël et États-Unis).

Plusieurs recommandations ont été publiées établissant ainsi le niveau de preuve scientifique dans différentes indications en psychiatrie [6, 13]:

- dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée à sévère, la rTMS à haute fréquence sur le DLPFC gauche et la rTMS basse fréquence sur le DLPFC droit sont efficaces avec un niveau de preuve de rang A. Il n'y a pas d'argument actuellement pour établir une supériorité de la haute ou de la basse fréquence dans cette indication, mais les travaux en haute fréquence sont les plus nombreux et sur des cohortes plus importantes de patients. La stimulation bilatérale (hémisphère droit puis gauche) ne semble pas présenter d'intérêt thérapeutique (rang C). Le niveau de preuve des protocoles d'entretien est encore faible (rang C);
- dans le traitement des troubles anxieux: TOC (pas d'effet haute et basse fréquence, rang C), état de stress post-traumatique, (effet possible mais paramètres à déterminer, rang C);
- dans la schizophrénie, l'efficacité de la rTMS à basse fréquence dans le traitement des hallucinations acoustico-verbales en complément d'un traitement antipsychotique est certain (rang A). La cible est le cortex temporo-pariétal gauche. Le délai moyen de rechute est de 8 semaines, mais il n'y a pas à l'heure actuelle de données sur un traitement d'entretien par rTMS dans cette indication.

## **rTMS et évaluation préclinique et clinique : mécanismes d'action, intérêt dans la compréhension de la physiopathologie**

### **Exploration des mécanismes d'action chez l'animal**

#### **Effets comportementaux de la rTMS, modification des stratégies de réaction face au stress**

Plusieurs études rapportent des effets de la rTMS sur différents modèles comportementaux précliniques. Différents auteurs ont montré en particulier un effet antidépresseur-like comparable à l'ECS avec réduction du temps d'immobilité au test de Porsolt ou de suspension par la queue, et, essentiellement lors d'une administration chronique à haute et à basse fréquence [14]. Ces résultats ont été confirmés par ceux obtenus par Post *et al.* en 2001 [15] qui ont montré que la rTMS exerce bien des effets comportementaux chez les rats standards et que cet effet est majoré pour les lignées de rats présentant un haut niveau d'anxiété inné (*High Anxiety Related Behaviour*) [15]. Sur le plan comportemental et chez le rongeur, ECS et rTMS ne différencieraient que d'un point de vue quantitatif et non qualitatif sauf en ce qui concerne les effets indésirables qui sont inexistantes (catalepsie, analgésie) et des effets globalement moins marqués pour la rTMS. Ces nombreux travaux chez l'animal montrent en particulier l'implication des systèmes monoaminergiques associés aux effets comportementaux de la rTMS.

#### **Effets sur le système monoaminergique**

Ben-Shachar *et al.* ont montré chez le rat qu'une TMS unique (2s à 25Hz) est très rapidement suivie d'une augmentation de la quantité de 5HT et de 5HIAA [16]. Cette influence est très spécifique et se limiterait à l'hippocampe. Toujours chez le rat, la rTMS en administration chronique s'accompagne d'une diminution de la réponse à la fenfluramine (inducteur de la libération de 5HT). C'est l'augmentation de la libération de 5HT induite par la rTMS qui rendrait inefficace la fenfluramine et qui pourrait en outre avoir un effet de down-régulation sur les récepteurs cibles [17, 18]. Par ailleurs, Kanno *et al.* ont montré que la rTMS appliquée à la région frontale en chronique (plus de 3 séances) chez le rat réduit l'augmentation des niveaux de 5HT induits par l'exposition à un stress [19]. L'intensité de stimulation jouerait un rôle important dans la correction des niveaux de 5HT : trop faible (< 74 % MT), elle ne semble pas suffisante et trop forte (> 150 % du MT), les effets de la stimulation seraient annulés par la mise en jeu de mécanismes compensateurs. Par ailleurs, et de façon comparable aux médicaments antidépresseurs, la rTMS induit une augmentation significative et persistante (> 24 h) du nombre des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et les noyaux olfactifs antérieurs de rats [20].

De plus, de façon comparable aux IRS, la rTMS conduit à une désensibilisation des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> pré et postsynaptiques [21, 22]. Concernant le système noradrénergique, seuls les récepteurs bêta adrénrgiques seraient concernés: il existerait ainsi une up-régulation des récepteurs bêta adrénrgiques dans le cortex frontal et une *down* régulation dans le striatum mais sans modification induite au niveau de l'hippocampe [23]. Cet effet serait comparable à celui observé avec les ECS en administration chronique. Enfin, il existerait une augmentation significative de la libération de dopamine notamment au niveau intra-hippocampal après rTMS.

### Effets sur le système immunitaire

L'administration séparée à des rats soit de paroxetine (10mg/kg) ou rTMS (30Hz) pendant 12 jours consécutifs ne modifie pas la réponse proliférative de splénocytes ou de thymocytes soumis à une stimulation mitogène (modèle d'activation antigénique du système immunitaire). Mais la combinaison des 2 traitements (paroxetine puis rTMS 30 min après) entraîne la réduction de cette réponse. La 5HT exerce une action modulatrice sur le système immunitaire de façon biphasique: à de faibles concentrations, la 5HT stimule le système immunitaire alors qu'à fortes concentrations, elle l'inhibe. Il est possible que des processus adaptatifs compensent l'action des 2 traitements testés séparément. Lorsqu'ils sont administrés en même temps, la combinaison de leurs mécanismes d'action pourrait surpasser les processus compensatoires, la paroxetine provoquant l'augmentation de la concentration extra-cellulaire de 5HT et la TMS inhibant directement la prolifération des lymphocytes [24].

### Effets sur les systèmes neuropeptidiques

Chez le rat, la rTMS au niveau frontal induit en aigu une diminution très significative de la libération d'arginine-vasopressine (AVP) dans le noyau paraventriculaire (VPN) de l'hypothalamus, noyau intéressant puisqu'il représente l'origine hypothalamique de l'axe HPA et qu'il est impliqué dans les réponses autonome, endocrine et comportementale au stress [25]. De plus, la rTMS en aigu pourrait induire une activation précoce de gènes dans le VPN de rat par rapport aux rats non traités par rTMS. Les taux cérébraux de taurine, sérine et aspartate augmentent significativement après rTMS chez le rat comparativement au placebo. Dans le noyau supra-optique du thalamus, la taurine d'origine gliale joue probablement un rôle inhibiteur sur les neurones à AVP *via* les récepteurs à glycine. De plus la taurine est également libérée par les cellules gliales de la neurohypophyse c'est-à-dire près des terminaisons des neurones AVP du VPN [26]. L'augmentation de la concentration de cet acide aminé inhibiteur pourrait contribuer, au moins en partie, à la baisse de la sécrétion d'AVP dans le PVN après rTMS, mais ce n'est sûrement pas le seul mécanisme inhibiteur en jeu.

### Effets sur les systèmes GABA, glutamate

Si l'effet sur le système GABA peut être mis en évidence indirectement par la modulation de l'excitabilité corticale, un effet direct sur le système glutamate est mis en avant par quelques travaux. Ainsi, la rTMS peut induire une augmentation de la concentration en glutamate dans le nucleus accumbens de rat [27]. Il est possible que cette propriété dépende de la valeur initiale du rapport glutamate/glutamine qui, après 1 ou 5 séances de rTMS, augmenterait d'autant plus qu'il était bas au départ [28]. L'influence de la rTMS sur le glutamate peut également passer par une up-regulation des récepteurs NMDA [20]. En effet, les récepteurs sont sensibles à la rTMS. Leur activation permet un influx d'ions calcium dans le neurone participant à l'induction des potentialisations à long terme (LTP) [29]. Selon Kole et al., la rTMS s'accompagne d'une augmentation persistante (24 heures) du nombre des récepteurs NMDA dans le l'hippocampe, l'hypothalamus ventromédian, l'amygdale basolatérale et les couches 5 et 6 du cortex de rat [20].

### Effets sur l'expression génétique et la transcription

Plusieurs travaux montrent que la rTMS peut activer au moins temporairement l'expression génique au même titre que l'ECS [15, 30-35]. Chez le rat, l'ECS entraîne, en effet, une augmentation rapide de l'expression de l'ARNm de *c-fos* dans tout l'encéphale mais surtout dans l'hippocampe (*c-fos* = famille de facteurs de transcription jouant le rôle de troisième messenger dans les voies de transduction du signal neuronal). De par leur propriété inductible (expression rapide et transitoire) et leur rôle de régulateur dans les processus géniques, les gènes de cette famille pourraient constituer une étape clé dans les processus de plasticité synaptique. La rTMS produit le même effet que les ECS mais dans des zones plus restreintes, principalement dans le VPN. C'est sans doute par la modulation de l'expression des neurones du VPN que la rTMS a un impact indirect sur le cortex cingulaire dans lequel se projettent les neurones du VPN. L'expression de l'ARNm *c-fos* dans le VPN est stimulée par la rTMS *in vivo* et sur des coupes de VPN, ce qui prouve que la rTMS agit directement sur le VPN (action ne nécessitant pas d'autres circuits neuronaux).

### Effets sur l'activité cérébrale

La rTMS peut influencer de façon durable l'activité neuronale sous la bobine mais aussi dans des régions plus éloignées. Ainsi la rTMS appliquée au niveau du cortex moteur chez le macaque [36] induit une augmentation de l'activité du gyrus cingulaire antérieur controlatéral et une diminution de l'activité des cortex moteur et prémoteur ipsi et controlatéraux (PETscan). Cette modulation de l'activité métabolique persiste une quinzaine de jours et ne peut pas, selon les auteurs, être liés à une action directe de la rTMS.

Les différents travaux chez l'animal fournissent des informations utiles concernant l'action antidépressive de la rTMS mais plusieurs facteurs limitent leur transposition directe à l'Homme. Par exemple, l'effet antidépresseur peut ainsi être différent pour les rongeurs, les humains sains et les humains souffrant d'un épisode dépressif caractérisé. De plus, contrairement ce qui se passe chez l'Homme, en raison de la taille des bobines de stimulation, il n'est pas possible de stimuler le cerveau de rat de façon focale. De ce fait, alors que chez l'Homme la stimulation se concentre sur les régions frontales, chez le rongeur une zone plus large de l'encéphale est stimulée. Une autre limite vient du fait que l'efficacité de la stimulation magnétique est considérablement réduite dans les cerveaux les plus petits [37]. La construction de bobines de stimulation de très petits diamètres est rendue très difficile du fait de la surchauffe au cours d'une utilisation répétée. Enfin, les paramètres de stimulation qui pourraient exercer les mêmes effets chez l'animal et l'Homme ne sont pas non plus encore connus avec certitude.

## **Exploration des mécanismes d'action chez l'Homme**

### **Effets sur les facteurs neurotrophiques**

Le BDNF ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques sont les principales protéines qui participent à la plasticité cérébrale. Ils seraient impliqués dans un grand nombre de processus physiopathologiques allant des pathologies neurodégénératives et neurovasculaires aux maladies psychiatriques telles que les troubles de l'humeur. L'effet thérapeutique de la rTMS dans ces pathologies pourrait ainsi être en lien avec une modulation de la synthèse de ces facteurs. Les résultats des travaux publiés sont cependant discordants. Lang *et al.* ne montrent pas d'effet significatif [38] à l'inverse de Zanardini *et al.* [39]. Ces derniers montrent non seulement une corrélation inverse entre la concentration initiale de BDNF et la sévérité de l'épisode dépressif, mais ils mettent également en évidence un effet normalisateur exercé par la rTMS au niveau du cortex préfrontal à haute et basse fréquence (1 Hz versus 17 Hz). En parallèle de leurs résultats chez le sujet malade, Lang *et al.* n'ont pu mettre en évidence d'effets de la rTMS sur la synthèse de BDNF chez 42 volontaires sains [40].

### **Effets sur les monoamines cérébrales**

Les mécanismes par lesquels la rTMS exerce ses effets antidépresseurs ne sont pas encore connus. L'une des hypothèses repose sur la modulation des systèmes monoaminergiques comme le font d'autres stratégies antidépressives.

### Effets sur le système sérotoninergique

Les adaptations du système sérotoninergique, à savoir, hyperactivation puis désensibilisation des récepteurs 5HT1A, joueraient un rôle important dans la mise en place des effets thérapeutiques de la plupart des antidépresseurs. Certaines études semblent indiquer que la rTMS agit en partie par l'intermédiaire du système sérotoninergique. Cependant, et contrairement aux effets induits par la déplétion de tryptophane chez les patients déprimés en rémission traités par antidépresseurs, une déplétion rapide en tryptophane ne conduit pas à une rechute dépressive après rémission sous rTMS [41]. Le fait qu'aucune modification significative de l'humeur n'ait pu être observée a conduit les auteurs à formuler l'hypothèse que la disponibilité en sérotonine n'est pas indispensable pour les effets antidépresseurs de la rTMS. Il est vrai que des résultats similaires ont été observés pour l'ECT [42]. Chez le sujet sain, la rTMS préfrontale haute fréquence est capable de moduler la synthèse de sérotonine dans plusieurs structures limbiques et paralimbiques. La rTMS en aigu augmente les concentrations de sérotonine dans le gyrus parahippocampique gauche et l'insula droite et les diminue dans le gyrus cingulaire droit [43]. Selon Zanardi *et al.*, la réponse à la rTMS serait meilleure chez les sujets homozygotes C/C pour le gène codant pour le récepteur 5HT1A [44] de façon comparable aux IRS [45].

### Effets sur le système AVP et neuropeptides

Comme chez l'animal, la rTMS aurait un effet modulateur de l'activité de l'axe HPA qui passerait par une réduction de la sécrétion d'AVP dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus [46]. Par ailleurs, la rTMS induirait une augmentation de la concentration de certains acides aminés tels que taurine, aspartate et serine dans le milieu extracellulaire et dans les noyaux paraventriculaires.

### Effets sur la transmission synaptique

La plupart des résultats expérimentaux publiés à ce jour laisse à penser que la rTMS est capable de modifier la transmission synaptique par des processus similaires à la potentialisation et dépression à long-terme (LTP, LTD) [47-50]. Cette hypothèse s'appuie sur un partage de caractéristiques entre rTMS et plasticité synaptique. Bien que cette comparaison offre un apport théorique non négligeable, ce n'est pas là une preuve directe sur la nature des mécanismes d'actions de la rTMS. Par exemple, elle est en mesure de faciliter ou d'inhiber la LTP [51] et d'engendrer un accroissement de l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique tels que c-Fos et zif268 [52]. Le modèle de rat « GAERS » (épilepsie - absence), de par ses caractéristiques physiopathologiques est un modèle de choix dans l'étude de la rTMS, notamment grâce à la connaissance des dynamiques thalamo-corticale ictales sous-jacentes et parce qu'il constitue un modèle pathologique adéquat pour formuler un concept thé-

rapeutique préclinique qui peut être facilement transposable à l'Homme. Depuis les années 1950, des équipes américaines ont ostensiblement disséminé l'idée que les décharges épileptiques qui accompagnent les absences sont engendrées dans le thalamus à partir de rythmes du sommeil [53-55]. Dans le modèle GAERS, des enregistrements-marquages juxtacellulaires et intracellulaires ont révélé *in vivo* que les décharges épileptiques se développent à partir d'un rythme naturel 5-9 Hz de la veille, et non du sommeil [56, 57]. Plus précisément, il a été ainsi démontré que les neurones corticothalamiques de la couche VI, qui soutiennent les dynamiques de processus complexes comme la cognition et la perception, jouent un rôle primaire dans l'électrogenèse des décharges épileptiques. Ces données sont en accord avec des observations expérimentales [58] et cliniques [59]. Ce rythme 5-9 Hz naturel chez le rongeur est aussi enregistré chez les animaux contrôles n'ayant pas le phénotype épileptique. Ce rythme naturel est donc une condition nécessaire pour engendrer des absences. À l'heure actuelle, la zone cérébrale responsable de la génération de ces crises est toujours soumise à débat. Depuis les années 1950, émergent des hypothèses impliquant des zones gâchettes variées, qu'elles soient sous-corticales (thalamus) [60], système cortico-réticulaire [61] ou corticale [58, 62]. Une étude récente [63] propose un nouveau modèle de l'initiation de ces SWDs. Par le biais d'enregistrements intracellulaires et de potentiels de champs locaux (*Local Field Potentials*, LFP), les auteurs ont pu observer des oscillations haute fréquence (*High Frequency Oscillations*, HFOs: 400-600 Hz) précédant chaque complexe de pointes-ondes. Ces HFOs prennent naissance au sein des cortex S2 et insulaire avant de se propager au sein du cortex S1. Ces observations ont amené ces auteurs à considérer que les cortex S2 et insulaires sont impliqués dans l'initiation des SWDs *via* des connections thalamiques. La propagation de cette excitation gagnerait alors S1 par le biais de voies rostro-caudale impliquant des noyaux thalamiques, aboutissant *in fine* à une hyper synchronisation neuronale, initiée et soutenue par le système thalamo-cortical. Grâce à ce modèle, il serait ainsi possible de répondre à la question du niveau d'action de la rTMS et de son impact au niveau des réseaux cortico-sous-corticaux.

### Intérêt dans la compréhension de la physiopathologie

L'exploration de certaines fonctions « périphériques » permet d'extrapoler les dysfonctionnements centraux. Ainsi dans la dépression, le ralentissement psychomoteur, l'un des symptômes centraux de la dépression caractérisée, peut être objectivé et il devient possible d'observer l'influence des traitements sur les capacités de production, d'initiation et de réalisation du mouvement. Höppner *et al.* ont montré dans un essai contrôlé randomisé contre placebo, incluant 30 patients, que la rTMS avait un effet significatif sur le RPM des patients traités pour un épisode dépressif [64]. Mais, l'évaluation portait sur des dimensions subjectives (score à une échelle d'évaluation du ralentissement).

De la même manière, Baeken *et al.* ont montré, dans un essai clinique non comparatif évaluant l'efficacité d'un traitement par rTMS sur le RPM chez 20 patients présentant une dépression unipolaire, une réduction significative du RPM chez l'ensemble des patients indépendamment de l'âge, du genre, ou de la durée d'évolution de l'épisode dépressif mais aucune relation statistiquement significative entre les symptômes psychomoteurs, la réponse au traitement et les variations du score à l'échelle d'Hamilton, échelle évaluant la dépression classiquement utilisée en recherche clinique [65]. Ils concluent cependant à l'efficacité du traitement par rTMS sur le RPM chez les patients présentant une dépression sévère. C'est à partir de l'impact clinique de la rTMS qu'il est possible d'explorer chez l'Homme les mécanismes qui sous-tendent ses effets thérapeutiques. L'amélioration du RPM pourrait, par exemple, signifier un effet sur la transmission monoaminergique noradrénergique mais également dopaminergique. Les effets observés sur les symptômes de la maladie de Parkinson vont également dans ce sens.

Ainsi, et en dehors de ses effets cliniques, la rTMS augmente de façon globale l'activité métabolique (caractérisée par la consommation d'oxygène, de glucose ou par le débit sanguin régional) de certaines zones corticales stimulées : cortex moteur primaire [66, 67] et surtout cortex préfrontal [68, 69]. La rTMS haute fréquence (> 5Hz) appliquée au niveau du cortex préfrontal augmente la libération des neuromédiateurs (dopamine et vraisemblablement sérotonine et noradrénaline), de facteurs neurotrophiques et induit également l'expression d'un grand nombre de gènes [15, 30-35].

---

## Clinique : TMS et rTMS en recherche

### La TMS comme outil d'exploration de l'excitabilité corticale : exemple de la contribution de la TMS dans la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur

Pour mieux caractériser la pathologie et objectiver la dynamique de la cure, certaines équipes de recherche développent actuellement l'idée que les mesures d'excitabilité cortico-corticale pourraient servir de marqueurs de trait et/ou d'état du trouble de l'humeur [70].

Nous détaillerons ici les mesures d'intérêts utilisées et le principe expérimental avant de faire une synthèse de la littérature dans les pathologies psychiatriques.

L'inhibition intracorticale (ICI) et la facilitation intracorticales (ICF) (fig. 2) : ces paramètres inaugurés par Kujirai et ses collaborateurs [71] sont déterminés en utilisant une double stimulation magnétique. Cela permet de s'affranchir de

l'excitabilité des neurones spinaux ou encore des motoneurones ou des fibres musculaires. Ce sont les interneurons corticaux qui sont stimulés plus que les cellules pyramidales [72]. Une stimulation au-dessus du seuil d'excitabilité (RMT 120 %) est précédée d'une stimulation infraliminaire conditionnant (RMT 80 %) avec un intervalle temporel variable entre les deux stimulations. Chez le sujet sain : lorsque l'intervalle interstimulus (ISI) court (2 ou 4 ms), la première stimulation va inhiber la réponse motrice induite par la deuxième stimulation du fait d'un recrutement préférentiel des interneurons GABAergiques (plus superficiels et plus facilement dépolarisables). Pour un ISI plus long (10 ou 15 ms) la réponse induite sera majorée du fait du recrutement des interneurons glutamatergiques alors que les interneurons GABAergiques seraient en période « réfractaire » suite au stimulus conditionnant. L'ICI serait ainsi le reflet de la fonctionnalité des interneurons corticaux GABA-A [73] dont les agonistes sont l'alcool, les benzodiazépines et les barbituriques. L'ICF serait le reflet de la fonctionnalité du réseau cortical excitateur médié par le glutamate et le NMDA.

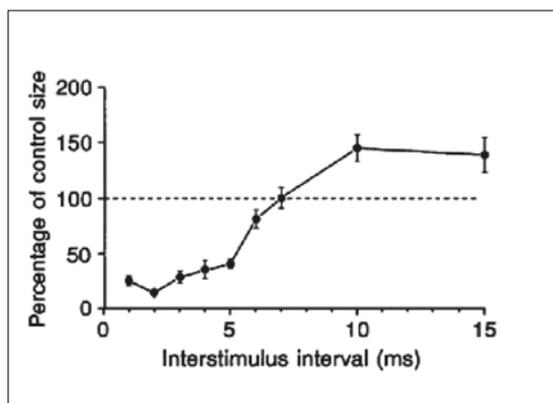


Fig. 2 – Courbe d'ICI et d'ICF exprimées en pourcentage de la ligne de base (en pointillés) adaptée de Kujirai *et al.*, 1993 [71].

On notera qu'il existe d'autres paradigmes expérimentaux en *paired-pulses*, en tri ou quadripulses que nous ne détaillerons pas ici.

La période de silence cortical (CSP) correspond à une extinction d'activité dans les PEM d'un muscle contracté volontairement lors de la stimulation corticale (fig. 3). La stimulation survient alors que le sujet exerce une contraction volontaire des muscles ciblés (50 % de la force maximale de contraction dans notre étude) grâce à un dynamomètre et un *feed-back* sur écran informatique. Les mesures de CSP sont effectuées à 120 % du RMT. Cette mesure présente une certaine variabilité interindividuelle (> 20 %) mais une variabilité intra-individuelle faible [74]. Ces caractéristiques permettent donc d'utiliser cette

mesure en longitudinal et comme évaluation de l'asymétrie cérébrale intrasujet en pathologie. La première partie de la période de silence est principalement d'origine spinale (suppression du réflexe-H) et la partie plus tardive (> 50 ms) de l'inhibition de la réponse est d'origine corticale [75]. Il est admis que les processus d'inhibition dans la CSP seraient liés aux récepteurs et interneurons GABA-B du cortex moteur [76] et à la dopamine [72]. Le baclofène (agoniste GABA-B) potentialise la CSP de façon dose-dépendante [77]. Une expression cellulaire plus importante des récepteurs GABA-B a été constatée après ECT ou antidépresseurs chez l'animal. Les changements de CSP ne surviendraient

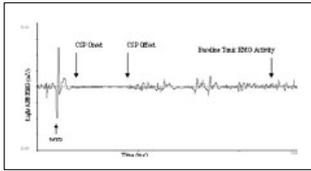


Fig. 3 – Exemple de la Cortical Silent Period (CSP). Source: D.Szekely.

qu'en cas d'exposition longue ou à forte concentration de GABA. La CSP et l'ICI reflètent toutes deux l'inhibition corticale.

Les résultats sont hétérogènes et peuvent être expliqués par l'utilisation de paradigmes expérimentaux différents (intervalles entre les impulsions, ou dans l'intensité des chocs conditionnant) selon les études, l'absence de contrôle du placement par neuronavigation, la variabilité des traitements psychotropes coprescrits, l'absence de contrôle de l'état émotionnel/cognitif du sujet/patient pendant l'expérimentation.

On retiendra d'une méta-analyse récente [78] qu'un défaut d'inhibition intracorticale (ICI) est retrouvé dans les pathologies étudiées (dépression, TOC et schizophrénie); La période de CSP est réduite chez les sujets atteints de TOC, chez les déprimés de façon encore plus marquée, mais pas chez les sujets schizophrènes. Une augmentation de la facilitation intracorticale est retrouvée uniquement chez les sujets TOC. Le seuil moteur différent est retrouvé dans la population de sujets sains comparé à celui retrouvé chez les sujets schizophrènes, tandis que pour les sujets atteints de TOC ou les sujets déprimés, il n'est pas constaté de différence significative.

Après traitement (antidépresseurs, ECT, rTMS) il semble se dégager des différents travaux une correction du déficit d'inhibition GABAergique global chez les patients déprimés traités comparés à leur état initial. Cette reprise d'une capacité d'inhibition serait corrélée à l'amélioration clinique chez les répondeurs [79]. Une étude récente a comparé les profils d'excitabilité des patients déprimés en phase de dépression, des patients dépressifs en rémission et des déprimés pharmaco-résistants. Il semble se dégager de ces travaux que le défaut d'inhibition du CSP, reflet de la fonctionnalité du réseau GABA-B, serait un marqueur de

l'état thymique du patient, alors que le défaut d'inhibition GABA-A intracortical évalué par l'ICI serait un marqueur trait de pharmacorésistance du patient. Ces travaux de Levinson, qu'il convient de confirmer, sont illustratifs de ce qu'attendent les cliniciens : un marqueur électrophysiologique de résistance aux antidépresseurs afin d'orienter les patients vers une thérapeutique biologique non-médicamenteuse très rapidement.

## Le couplage TMS et EEG

Le couplage de la TMS avec l'EEG est rendu possible par le développement de système d'acquisition spécifique qui supporte l'énergie délivrée par la rTMS sans dommage pour le matériel EEG ni saturation du signal recueilli. Contrairement au couplage à d'autres techniques telles que la scintigraphie cérébrale ou la tomographie à émission de positrons (TEP) ou encore l'IRM fonctionnelle qui mesurent des réponses hémodynamiques intrinsèquement lentes, la résolution temporelle de l'EEG permet une étude fine, à l'échelle de la milliseconde, des phénomènes oscillatoires neuronaux corticaux, au cours ou immédiatement après la séance de rTMS. Le couplage permet un recueil de potentiels évoqués pour les zones corticales non-motrices, il s'agit alors d'études d'excitabilité corticale qui utilisent l'EEG couplé à des protocoles *single pulse* ou *paired pulse*. D'autres travaux visent à étudier les modifications en EEG quantitatif de surface après des trains de rTMS. Plusieurs types d'analyse sont réalisés : analyse temps/fréquence de la modification de la puissance spectrale globale ou locale sur un sujet/patient au repos ou lors d'une tâche cognitive, études selon les différentes bandes de fréquence, études de corrélation de la connectivité fonctionnelle entre les différentes aires cérébrales. Il est ainsi possible de mesurer les effets immédiats et retardés de différents protocoles de rTMS sur les structures cérébrales en faisant varier les conditions expérimentales (patients atteints de pathologies diverses, sujets, cerveau « au repos » ou lors d'une tâche cognitive).

### Couplage TMS et EEG :

Les premiers travaux couplant TMS et EEG reviennent à l'équipe finlandaise d'Ilmoniemi [80, 81], pionnière dans ce champ de recherche. La première étude vise à évaluer les réponses corticales évoquées lors de l'application de la TMS à des niveaux d'intensité différents (60, 80, 100 et 120 % du seuil moteur). Les auteurs constatent qu'il existe 4 pics survenant à 15, 44, 102 et 185 msec. Les réponses observées à 15 et 44 ms ne dépendent pas de l'intensité délivrée, et seraient le reflet des réseaux excitateurs, alors que les réponses évoquées à 102 et 185 ms sont corrélées linéairement à l'intensité du champ délivré, et seraient représentatives du réseau inhibiteur et de l'activité GABAergique [82]. Des

travaux plus récents vont également dans le sens d'une corrélation entre les mesures d'excitabilité corticale et le recueil de potentiels évoqués en EEG [83, 84]. Il a été montré dans plusieurs études que l'amplitude de l'activité oscillatoire dans la bande ( $> 30\text{Hz}$ ) était corrélée au niveau de l'activation/blocage des récepteurs GABAB [85]. Chez l'animal, l'utilisation d'un agoniste sélectif des récepteurs GABAB (Baclofène) supprime les oscillations, alors que le blocage de ces mêmes récepteurs majore l'activité oscillatoire dans cette fréquence dans l'hippocampe du rat [86]. Ces données sont renforcées par l'application d'un protocole *paired-pulse* très spécifique du GABAB (LICI) au regard du DLPFC lors d'une étude couplant TMS et EEG et là encore, une suppression de l'activité oscillatoire est observée. *A contrario*, le même protocole LICI appliqué au regard du cortex moteur primaire ne réduit pas l'activité ni dans les fréquences basses (delta ou alpha) ce qui suggère que l'effet de la TMS dépendrait de la structure cérébrale soumise et que l'effet inhibiteur de la TMS serait plus spécifique au DLPFC [87].

### **Couplage rTMS et EEG quantitatif : exemple des données dans la dépression.**

Des anomalies spécifiques à l'EEG sont rapportées dans 20 à 40 % des cas chez les patients déprimés. Ces résultats sont cependant inconstants selon les études, et à mettre en perspective avec le fait que 80 % des patients souffrant de pathologies psychiatriques présentent des perturbations sur l'EEG quantitatif *versus* 10 % chez les sujets sains [88, 89].

Il a été ainsi rapporté que les modifications en particulier dans les bandes alpha et delta pourraient être des biomarqueurs permettant de différencier répondeurs et non-répondeurs aux antidépresseurs. Les données les plus robustes concernent la fréquence alpha. L'asymétrie d'activité EEG dans les aires frontales, plus ample à gauche qu'à droite dans la bande alpha, est régulièrement constatée dans les études chez les déprimés [90-92] et pourrait permettre de différencier répondeurs (amplitude alpha gauche  $>$  droit) et non-répondeurs (amplitude alpha droit  $>$  gauche) avant le début d'une chimiothérapie antidépressive médicamenteuse [93-97].

Peu de travaux ont été conduits sur la prédiction de la réponse à la rTMS chez les déprimés en fonction de l'activité électrique corticale EEG. Micoulaud-Franchi rapporte un changement de puissance en alpha (réduction) après une cure rTMS 10Hz (DLPF gauche) comparé à la baseline. Ces changements seraient corrélés à la réponse clinique et observés dans les régions pariéto-temporales gauche et droite [98].

Ces résultats, à l'opposé de ceux rapportés par l'action des antidépresseurs, suggèrent des mécanismes d'action différents. Selon Leuchter, la rTMS semble agir sur l'activité cérébrale en entraînant le rythme oscillatoire pathologique sur

la fréquence de la stimulation ce qui faciliterait la reprise du rythme oscillatoire cortico-thalamique normal intrinsèque [99-103].

## **rTMS et imagerie cérébrale**

Chez l'Homme, l'exploration objective des effets des techniques de stimulation non-invasives est limitée. Seuls des marqueurs cliniques ou biologiques périphériques peuvent être explorés. Avec les nouvelles technologies, il devient néanmoins possible d'explorer le fonctionnement cérébral de manière non-invasive par IRMf, PET scan, ou encore EEG haute résolution.

### **Efficacité de la rTMS selon les mesures d'activité cérébrale : l'exemple de la dépression**

L'hypothèse initiale [11], sur laquelle se basent les principes de la rTMS, est que les hautes fréquences sont plus efficaces lors d'un hypométabolisme cérébral et inversement pour les basses fréquences lors d'un hypermétabolisme. Kimbrell *et al.* ont ainsi montré qu'un hypométabolisme à l'état basal dans les régions temporales, occipitales et cingulaires antérieures serait associé à une meilleure réponse à la rTMS haute fréquence [104]. Un hypermétabolisme initial était associé à une meilleure réponse à la rTMS basse fréquence. Post *et al.* ont montré également chez 13 patients souffrant de dépression uni- ou bipolaire une corrélation entre la réponse après rTMS 1Hz et 20Hz et le métabolisme cérébral (hypométabolisme initial et hypermétabolisme initial) [105]. Pour Mottaghy *et al.*, l'efficacité antidépressive de la rTMS au niveau du CPFDL gauche est corrélée positivement au rCBF initial de plusieurs aires néocorticales (régions pariétales, temporales et péri-insulaires) et négativement au rCBF des structures limbiques (cortex cingulaire antérieur, gyrus parahippocampique et thalamus) [106]. Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés par des études postérieures [107, 108]. Pour Herwig *et al.*, et dans le cas où il n'existait pas d'asymétrie métabolique, le choix du site de stimulation était randomisé entre CPFDL droit et gauche [107]. Il ressort de cette étude que la rTMS haute fréquence était, dans ces conditions, significativement plus efficace lors d'une stimulation du CPFDL gauche.

Après rTMS, les modulations de l'activité de certaines aires cérébrales permettraient aussi de reconnaître les sujets répondeurs. Ils seraient caractérisés par une augmentation de l'activité du lobe frontal inférieur, des 2 lobes temporaux antérieurs, du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire. Inversement, l'activité du cortex medio-temporal droit serait réduite. Pour Teneback *et al.*, le rCBF serait accru au niveau temporal et cortical [109] et, d'après Nadeau *et al.*, il serait réduit au niveau du cortex orbito-frontal et/ou du cortex cingulaire antérieur [110]. Il n'y aurait pas d'évolution de ces paramètres sous l'action de la rTMS chez les non-répondeurs. Malheureusement, ces résultats concernant la valeur

prédictive de l'activité cérébrale n'ont le plus souvent pas pu être répliqués. La grande variabilité des paramètres de stimulation employés par les différentes équipes travaillant sur le sujet peut en constituer une explication. Même s'il est possible que ces données permettent d'accélérer la reconnaissance des futurs répondeurs, elles semblent pour le moment difficilement utilisables.

### Effets de la rTMS sur l'activité cérébrale

Chez le sujet sain, la rTMS au niveau de CM1 [66, 111, 112] ou du cortex sensorimoteur [113] entraîne une augmentation du métabolisme du glucose dans diverses aires dont l'aire motrice supplémentaire, le gyrus cingulaire antérieur, le CM1, le cortex prémoteur et le cortex sensori-moteur. De la même façon, Oliviero *et al.* ont montré que la rTMS au niveau de l'aire motrice droite provoque immédiatement dans les régions stimulées une augmentation de la concentration en Hb02 et en cytochrome oxydase aa3 [114]. Chez le sujet souffrant de dépression, Catafau *et al.* ont décrit une augmentation significative du rCBF dans le CPF après rTMS haute fréquence, mais uniquement en administration chronique [115]. Certains facteurs influencent les effets de la rTMS sur l'activité cérébrale, en particulier les paramètres de stimulation. Loo *et al.* ont montré en analyse SPECT qu'au niveau du site de stimulation la rTMS induit une augmentation à haute fréquence et une diminution à basse fréquence du rCBF [116]. Pourtant, la relation n'est-elle pas si simple, plusieurs auteurs [66, 111, 117] ne retrouvant pas cette relation. Différentes fréquences de stimulation, exerçant théoriquement des effets opposés, peuvent ainsi affecter le débit sanguin cérébral régional de manière semblable. Les effets de la rTMS sur l'activité cérébrale pourraient donc dépendre plus du site que de la fréquence de stimulation. Les effets de la rTMS sur l'activité neuronale semblent également dépendre du nombre de trains administrés. Paus *et al.* ont ainsi montré que le débit sanguin, mesuré par PET, décroît de façon inversement proportionnelle au nombre de trains administrés [118]. Leur étude avait consisté à délivrer 5, 10, 15, 10, 15 ou 30 trains de stimulation à une fréquence de 10Hz et à une intensité infraliminaire au niveau du cortex sensori-moteur chez 6 sujets sains. Ainsi, la rTMS exerce clairement des effets sur l'activité cérébrale, sur l'activité métabolique loco-régionale et l'activation ou la désactivation de circuits neuronaux même si les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore élucidés.

## rTMS et cognition

### Effets cognitifs de la rTMS

Chez le volontaire sain, quelques études montrent une dégradation des performances cognitives après rTMS : mémoire de rappel [119-121], mémoire spatiale à court terme [122] et processus linguistiques [123]. En population

clinique, Hoffman *et al.* observent une légère détérioration de la mémoire chez deux patients souffrant de schizophrénie après rTMS basse fréquence (1Hz) [124] et Bermpohl *et al.* une augmentation du nombre d'erreurs à une tâche *go no go* chez des patients souffrant d'une dépression unipolaire en phase de rémission [125]. Mais, la plupart des études montrent des modifications dans le sens d'une amélioration des performances.

En effet, de nombreuses études décrivent une amélioration des performances telles que le temps de réponse [126, 127], la flexibilité cognitive et le traçage conceptuel [128], le rappel de liste [129, 130], la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la vitesse psychomotrice, la mémoire objective, la concentration [64, 131], le score MMSE3, le score ADL4 [132] et le score de démence chez des patients souffrants des maladies psychiatriques et/ou de pathologies neurodégénératives [130].

Chez les sujets souffrant de dépression, les liens entre l'amélioration symptomatique et les effets pro-cognitifs de la rTMS sont complexes. O'Connor *et al.* observent bien une corrélation entre amélioration de l'humeur et la réduction des troubles cognitifs, mais les données sont particulièrement contradictoires [127]. Dans un essai contre placebo chez des patients souffrant de dépression résistante, Moser *et al.* rapportent une amélioration au TMT B uniquement dans le groupe actif alors qu'il n'existe pas différence significative des scores de dépression entre les 2 groupes à l'issue du traitement [128]. Plusieurs études vont dans le sens de cette hypothèse selon laquelle l'amélioration des performances cognitives ne s'explique par une amélioration de l'humeur [131, 133].

Dans la maladie d'Alzheimer, des premiers travaux de Cotelli *et al.* [134, 135] ont souligné l'effet favorable de la rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL droit ou gauche. Dans deux études, il apparaît que la performance de dénomination d'action est améliorée quelle que soit la sévérité de la maladie, alors que la performance de dénomination d'objet ne progresse que chez les patients présentant au moins un stade modéré (MMSE < 17). Le choix du CPFDL comme cible de stimulation s'explique par son implication dans le traitement des tâches mnésiques à différents niveaux, en particulier la mémoire du travail, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives; il participerait également à des tâches complexes de planification. L'utilisation de ressources neurales additionnelles au niveau du CPFDL permettrait de compenser la dégénérescence causée par la maladie d'Alzheimer chez les sujets malades comparativement aux sujets sains. Ainsi, moins rapidement altéré lors des processus dégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer, la potentialisation du CPFDL par la rTMS pourrait faciliter les processus cognitifs qui en dépendent en partie, notamment par le biais d'une activation cortico-sous-corticale induite [136]. De plus, les symptômes dépressifs qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints par la maladie d'Alzheimer, notamment dans la phase de début, induisent un déclin cognitif plus important [137] et sont associés à une hypoperfusion du cortex

préfrontal. Par ailleurs, selon l'hémisphère stimulé (CPFDL droit ou gauche), les effets de la rTMS sur les fonctions cognitives (mémoire du travail) diffèrent, ce qui s'expliquerait par une latéralisation des fonctions [138]. Le CPFDL gauche constitue la cible de choix pour la rTMS en raison d'une amélioration des performances lors de sa stimulation à haute fréquence et de l'absence de certains effets indésirables ayant été observés lors de la stimulation du CPFDL droit [139]. Ces premières études ouvrent des perspectives de recherche importantes pour un usage thérapeutique de la rTMS dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer et plusieurs études démarrent actuellement [140, 141]. Pour l'heure, les effets observés sont de courte durée et peu d'études se sont intéressées aux effets de la rTMS à plus long terme, sinon dans quelques rapports de cas avec, par exemple à moyen terme, une amélioration de la mémoire épisodique ainsi que de la rapidité motrice chez un patient à un stade modéré de la maladie [142]. L'interprétation des résultats de ces études est toutefois compliquée, les paramètres de stimulation et les effectifs, en général restreints, sont très hétérogènes d'une étude à l'autre. Toutefois, les résultats permettent d'envisager la rTMS comme outil thérapeutique aux potentialités pro-cognitives.

Les mécanismes d'action quant à eux restent inconnus mais il est possible que la rTMS influence le recrutement d'aires cérébrales qui pourraient compenser les défauts d'encodage (aires corticales postérieures bilatérales et préfrontale droite) [69], ce qui améliorerait le rappel de liste [129, 130], la mémoire de travail et objective, les fonctions exécutives, la vitesse psychomotrice et la concentration [64, 131]. Plus généralement, des mécanismes compensateurs allant dans le sens d'une diminution de spécialisation pourraient en effet être mis en place pour faire face au déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer.

### Cognition et effet prédictif de la rTMS

Par ailleurs et pour le traitement de la dépression, certains travaux montrent qu'il serait possible de distinguer les répondeurs des non-répondeurs par leurs performances à des tâches cognitives avant rTMS et par les améliorations induites après traitement.

Avant rTMS, les répondeurs seraient caractérisés par de meilleures performances pour des tâches psychomotrices complexes et dans leur capacité de concentration c'est-à-dire dans les domaines de la cognition faisant intervenir le DLPFC [64, 143]. Une réponse hémodynamique accrue au niveau du site de stimulation suite à la réalisation d'une tâche mentale associée à une faible performance à cette tâche prédirait une moindre efficacité antidépressive de la rTMS. Inversement, une faible réponse hémodynamique voire une désactivation associée à une bonne performance cognitive prédirait plutôt une meilleure efficacité de la rTMS. Ces résultats suggèrent une modulation de l'activité corticale induite par un stimulus extérieur. Cette modulation mesurée avant traitement pourrait être un prérequis pour définir les groupes de répondeurs [143].

Après traitement, des améliorations observées pour plusieurs fonctions pourraient également être spécifiques dans la sous-population des répondeurs (mémoire procédurale, vitesse de réponse) [127].

### Prise de décision et rTMS

La rTMS constitue un moyen simple et sûr d'exploration du fonctionnement cérébral autant chez les sujets sains que chez les malades. En effet la rTMS permet de créer des « lésions virtuelles » transitoires révélant sans risque le rôle de la région stimulée. Un exemple très concret de cette propriété de la rTMS est celui de l'interruption temporaire du langage [144, 145]. La rTMS administrée pendant une tâche (TMS *online*) produirait un « bruit neuronal » perturbant le traitement de l'information cible. De façon similaire, il est possible d'explorer l'impact de la rTMS sur certaines dimensions psychologiques et cognitives. De nombreux auteurs ont montré en imagerie fonctionnelle (IRMf) que la prise de décision impliquant notamment des considérations morales, éthiques et l'empathie mettait en jeu un réseau neuronal complexe (*neural network*) [146]. Ainsi, il apparaît que la prise de décisions est fondée sur un processus intégratif qui met en jeu de manière spécifique le cortex préfrontal dorso-latéral (CPF DL) qui est directement accessible aux techniques de stimulation non-invasives (tDCS et rTMS) [147]. La prise de décision en situation de conflits peut ainsi être modifiée chez des sujets sains par la rTMS appliquée au CPF DL droit [148]. De plus, la rTMS basse fréquence appliquée au niveau du CPF DL induirait une modification de la prise de décision pour des choix financiers immédiats ou à long terme [149]. Ces quelques travaux ouvrent ainsi un nouveau champ d'exploration des effets de la rTMS sur les processus cognitifs.

---

### Références

1. Faraday M (1831) On a peculiar class of acoustical figures and on certain forms assumed by groups of particles upon vibrating clastic surfaces. *Phil Trans R Soc London* 121: 299-340
2. d'Arsonval M A (1896) Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Comptes Rendus* 3: 450-1
3. Thompson SP (1910) A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc. R. Soc. (Biol.)* 82: 396-8
4. Magnusson CE, Stevens HC (1911) Visual sensations created by a magnetic field. *Am J Physiol* 29:124-136
5. Barker A, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-7

6. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, *et al.* (2011) French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin* 41(5): 221-95
7. Huang MX, Lee RR, Miller GA, *et al.* (2005) A parietal–frontal network studied by somatosensory oddball MEG responses, and its cross-modal consistency. *Neuroimage* 28: 99-114
8. Mayberg *et al.* (2003) Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 13(4): 805-15. Review
9. Savitz JB, Drevets WC (2009) Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 164(1): 300-30. Review
10. Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, *et al.* (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Human Psychopharmacology* 8: 361-5
11. George MS, Wassermann EM, Williams WA, *et al.* (1995) Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6: 1853-6
12. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996) Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorso-lateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348: 233-8
13. Rossi S, De Capua A, Tavanti M, *et al.* (2009) Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 66: 54-61
14. Fleischmann A, Sternheim A, *et al.* (1996) Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 103(11): 1361-6
15. Post A, Keck ME (2001) Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 35(4): 193-215
16. Ben-Shachar D, Belmaker RH, *et al.* (1997) Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104(2-3): 191-7
17. Levkovitz Y, Marx J, *et al.* (1999) Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci* 19(8): 3198-203
18. Levkovitz Y, Grisaru N, *et al.* (2001) Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 24(6): 608-16
19. Kanno M, Matsumoto M, *et al.* (2003) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test. *J Neurol Sci* 211(1-2): 5-14

20. Kole MH, Fuchs E, *et al.* (1999) Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 826(2): 309-12
21. Gur E, Lerer B, *et al.* (2000) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport* 11(13): 2925-9
22. Gur E, Lerer B, *et al.* (2004) Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in rat hypothalamus. *Int J Neuropsychopharmacol* 7(3): 335-40
23. Ben-Shachar D, Gazawi H, *et al.* (1999) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 816(1): 78-83
24. Roman A, Vetulani J, *et al.* (2002) Effect of combined treatment with paroxetine and transcranial magnetic stimulation (TMS) on the mitogen-induced proliferative response of rat lymphocytes. *Pol J Pharmacol* 54(6): 633-9
25. Kiss JZ (1988) Dynamism of chemoarchitecture in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res Bull* 20(6): 699-708
26. Keck ME, Sillaber I, *et al.* (2000) Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 12(10): 3713-20
27. Zangen A, Hyodo K (2002) Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 13(18): 2401-5
28. Michael N, Gosling M, *et al.* (2003) Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 17(11): 2462-8
29. Cooke SF, Bliss TV (2006) Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129(Pt7): 1659-73
30. Ji RR, Schlaepfer TE, *et al.* (1998) Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(26): 15635-40
31. Hausmann A, Weis C, *et al.* (2000) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 76(2): 355-62
32. Lisanby SH, Belmaker RH (2000) Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety* 12(3): 178-87

33. Padberg F, Moller HJ (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation : does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 17(6): 383-403
34. Arias-Carrion O (2008) Basic mechanisms of rTMS: Implications in Parkinson's disease. *Int Arch Med* 1(1): 2
35. Yuan TF, Arias-Carrion O (2008) Locally induced neural stem cells/ pluripotent stem cells for in vivo cell replacement therapy. *Int Arch Med* 1(1): 17
36. Ugawa Y, Okabe S, *et al.* (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in monkeys. *Suppl Clin Neurophysiol* 59: 173-81
37. Weissman JD, Epstein CM, *et al.* (1992) Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85(3): 215-9
38. Lang UE, Bajbouj M, *et al.* (2006) Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 187(1): 56-9
39. Zanardini R, Gazzoli A, *et al.* (2006) Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord* 91(1): 83-6
40. Lang UE, Hellweg R, *et al.* (2008) Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum. *J Affect Disord* 107(1-3): 255-8
41. O'Reardon JP, Cristancho P, *et al.* (2007) Patients with a major depressive episode responding to treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) are resistant to the effects of rapid tryptophan depletion. *Depress Anxiety* 24(8): 537-44
42. Cassidy F, Murry E, *et al.* (1997) Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *Am J Psychiatry* 154(8): 1151-2
43. Sibon I, Strafella AP, *et al.* (2007) Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtrp trapping. *Neuroimage* 34(4): 1658-64
44. Zanardi R, Magri L, *et al.* (2007) Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 17(10): 651-7
45. Lemonde S, Du L, *et al.* (2004) Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 7(4): 501-6

46. Purba JS, Hoogendijk WJ, *et al.* (1996) Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 53(2): 137-43
47. Fitzgerald PB, Fountain S, *et al.* (2006) A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117(12): 2584-96
48. Hoogendam JM, Ramakers GM, *et al.* (2010) Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 3(2): 95-118
49. Funke K, Benali A (2011) Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *J Physiol* 589(Pt18): 4423-35
50. Pell GS, Roth Y, *et al.* (2011) Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol* 93(1): 59-98
51. Ogiue-Ikeda M, Kawato S, *et al.* (2003) The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Res* 993(1-2): 222-6
52. Aydin-Abidin S, Trippe J, *et al.* (2008) High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res* 188(2): 249-61
53. Gloor P, Fariello RG (1988) Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 11(2): 63-8
54. Steriade M (1993) Sleep oscillations in corticothalamic neuronal networks and their development into self-sustained paroxysmal activity. *Rom J Neurol Psychiatry* 31(3-4): 151-61
55. McCormick DA, Contreras D (2001) On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 63: 815-46
56. Pinault D, Vergnes M, *et al.* (2001) Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105(1): 181-201
57. Pinault D (2003) Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5-9 Hz oscillations. *J Physiol* 552(Pt3): 881-905
58. Meerén HK, Pijn JP, *et al.* (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 22(4): 1480-95
59. Holmes GL (2004) Models for generalized seizures. *Suppl Clin Neurophysiol* 57: 415-24

60. Buzsaki G, Masliah E, *et al.* (1991) Hippocampal grafts into the intact brain induce epileptic patterns. *Brain Res* 554(1-2): 30-7
61. Gloor P (1968) Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 9(3): 249-63
62. Bancaud J, Talairach J, *et al.* (1969) Activation by Megimide in the topographic diagnosis of focal cortical epilepsies (clinical EEG and SEEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26(6): 640
63. Zheng TW, O'Brien TJ, Morris MJ *et al.* (2012) Rhythmic neuronal activity in S2 somatosensory and insular cortices contribute to the initiation of absence-related spike-and-wave discharges. *Epilepsia* 53(11): 1948-58
64. Hoppner J, Schulz M, *et al.* (2003) Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(2): 103-9
65. Baeken C, De Raedt R, *et al.* (2010) HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(4): 684-7
66. Siebner HR, Takano B, *et al.* (2001) Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. *Neuroimage* 14(4): 883-90
67. Takano B, Drzezga A, *et al.* (2004) Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 23(3): 849-59
68. Speer AM, Kimbrell TA, *et al.* (2000) Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48(12): 1133-41
69. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, *et al.* (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex* 16(10): 1487-93
70. Croarkin PE, Levinson AJ, Daskalakis ZJ (2011) Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(3): 818-25
71. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, *et al.* (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology* 471: 501-19
72. Maeda F, Pascual-Leone A (2003) Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology* 168(4): 359-76

73. Hanajima R, Ugawa Y (2008) Paired-pulse measures. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH (Eds), *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation* (pp. 103-17). Oxford: Oxford University Press
74. Orth M, Rothwell JC (2004) The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical Neurophysiology* 115: 1076-82
75. Mardsen CD, Merton PA, Morton HB (1983) Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Advances in Neurology* 39: 387-91
76. Daskalakis ZJ, Chen R (2008) Evaluating the interaction between cortical inhibitory and excitatory circuits measured by TMS. In : Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH (Eds), *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation* (pp. 119-32). Oxford: Oxford University Press
77. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21: 1209-12
78. Radhu N *et al.* (2013) A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.014>
79. Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, *et al.* (2010) Evidence of Cortical Inhibitory Deficits in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry* 67(5): 458-64
80. Ilmoniemi RJ, Kicic D (2010) Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 22: 233-48
81. Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, *et al.* (1997) Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport* 8: 3537-40
82. Komssi S, Kahkonen S, Ilmoniemi RJ (2004) The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 21: 154-64
83. Maki H, Ilmoniemi RJ (2010) EEG oscillations and magnetically evoked motor potentials reflect motor system excitability in overlapping neuronal populations. *Clin Neurophysiol* 121: 492-501
84. Schutter DJ, Hortensius R (2011) Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimul* 4: 97-103
85. Brown JT, Davies CH, Randall AD (2007) Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur J Neurosci* 25: 2982-90

- 6
86. Leung LS, Shen B (2007) GABAB receptor blockade enhances theta and gamma rhythms in the hippocampus of behaving rats. *Hippocampus* 17: 281-91
  87. Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, *et al.* (2010) Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 133: 1505-14
  88. Begic D, Popovic-Knapic V, Grubisin J, *et al.* (2011) Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr Danub* 23(4): 355-62
  89. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, *et al.* (2006) The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry: a report by the committee on research of the american neuropsychiatric association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18: 460-500
  90. Debener S, Beauducel A, Nessler D, *et al.* (2000) Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology* 41(1): 31-7
  91. Allen JJ, Urry HL, Hitt SK, Coan JA (2004) The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology* 41(2): 269-80
  92. Vuga M, Fox NA, Cohn JF, *et al.* (2006) Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *Int J Psychophysiol* 59(2): 107-15
  93. Ulrich G, Renfordt E, Zeller G, Frick K (1984) Interrelation between changes in the EEG and psychopathology under pharmacotherapy for endogenous depression. a contribution to the predictor question. *Pharmacopsychiatry* 17(6): 178-83
  94. Knott V, Telner JI, Lapierre YD, *et al.* (1996) Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *Journal of Affective Disorders* 39(3): 175-84
  95. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, *et al.* (2001) Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biological Psychiatry* 49(5): 416-25
  96. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, *et al.* (2008) Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: Pre- and post-treatment findings. *Biological Psychiatry*, 63(12): 1171-7
  97. Tenke CE, Kayser J, Manna, CG, *et al.* (2011) Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response. *Biological Psychiatry* 70(4): 388-94
  98. Micoulaud-Franchi JA, Richieri R, Cermolacce M (2012) Parieto-temporal alpha EEG band power at baseline as a predictor of antidepressant

- treatment response with repetitive transcranial magnetic stimulation: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 137(13): 156-60
99. Paus T, Sipila PK, Strafella AP (2001) Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol* 86(4): 1983-90
  100. Fuggetta G, Fiaschi A, Manganotti P (2005) Modulation of cortical oscillatory activities induced by varying single-pulse transcranial magnetic stimulation intensity over the left primary motor area: A combined EEG and TMS study. *NeuroImage* 27(4): 896-908
  101. Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, Manganotti P (2008) Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: A combined eeg and tms study. *Human Brain Mapping* 29: 1-13
  102. Fuggetta G, Noh NA (2013) A neurophysiological insight into the potential link between transcranial magnetic stimulation, thalamocortical dysrhythmia and neuropsychiatric disorders. *Experimental Neurology* 245: 87-95
  103. Leuchter AF, Cook IA, Jin Y, Phillips B (2013) The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 37
  104. Kimbrell TA, Little JT, *et al.* (1999) Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 46(12): 1603-13
  105. Post RM, Speer AM, *et al.* (2000) Seizure models: anticonvulsant effects of ECT and rTMS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24(8): 1251-73
  106. Mottaghy FM, Keller CE, *et al.* (2002) Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res* 115(1-2): 1-14
  107. Herwig U, Lampe Y, *et al.* (2003) Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data. *J Psychiatr Res* 37(4): 267-75
  108. Garcia-Toro M, Salva J, *et al.* (2006) High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 146(1): 53-7
  109. Teneback CC, Nahas Z, *et al.* (1999) Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(4): 426-35

110. Nadeau SE, McCoy KJ, *et al.* (2002) Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 15(3): 159-75
111. Siebner HR, Peller M, *et al.* (2001) Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study. *Hum Brain Mapp* 12(3): 157-67
112. Siebner HR, Peller M, *et al.* (2000) Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54(4): 956-63
113. Siebner HR, Willoch F, *et al.* (1998) Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9(5): 943-8
114. Oliviero A, Di Lazzaro V, *et al.* (1999) Cerebral blood flow and metabolic changes produced by repetitive magnetic brain stimulation. *J Neurol* 246(12): 1164-8
115. Catafau AM, Perez V, *et al.* (2001) SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res* 106(3): 151-60
116. Loo CK, Mitchell PB, *et al.* (2003) Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 33(1): 33-40
117. Knoch D, Treyer V, *et al.* (2006) Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 31(2): 641-8
118. Paus T, Jech R, *et al.* (1998) Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 79(2): 1102-7
119. Grafman J, Pascual-Leone A, *et al.* (1994). "Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation." *Neuroreport* 5(9): 1157-1160.
120. Chokroverty, S., W. Hening, *et al.* (1995) Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97(1): 36-42
121. Skrdlantova L, Horacek J, *et al.* (2005) The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiol Res* 54(1): 123-8
122. Claus D, Foerster A, *et al.* (1999) High-rate transcranial magnetic stimulation: influence on short-term-memory, heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50: 408-12

123. Flitman SS, Grafman J, *et al.* (1998) Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 50(1): 175-81
124. Hoffman RE, Gueorguieva R, *et al.* (2005) Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 58(2): 97-104
125. BERPPOHL F, FREGNI F, *et al.* (2006) Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res* 141(1): 1-13
126. Boroojerdi B, Phipps M, *et al.* (2001) Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56(4): 526-8
127. O'Connor MG, Jerskey BA, *et al.* (2005) The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with major depressive disorder. *Cogn Behav Neurol* 18(4): 223-7
128. Moser DJ, Jorge RE, *et al.* (2002) Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 58(8): 1288-90
129. Little JT, Kimbrell TA, *et al.* (2000) Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13(2): 119-24
130. Epstein CM, Evatt ML, *et al.* (2007) An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 118(10): 2189-94
131. Martis B, Alam D, *et al.* (2003) Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 114(6): 1125-32
132. Fregni F, Santos CM, *et al.* (2004) Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(8): 1171-4
133. Speer MA, Repella JD, *et al.* (2001) Lack of adverse cognitive effects of 1Hz and 20Hz repetitive transcranial magnetic stimulation at 100% of motor threshold over left prefrontal cortex in depression. *J ECT* 17(4): 259-63
134. Cotelli M, Manenti R, *et al.* (2006) Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 63(11): 1602-4
135. Cotelli M, Manenti R, *et al.* (2008) Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol* 15(12): 1286-92

136. Grady CL, McIntosh AR, *et al.* (2003) Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 23(3): 986-93
137. Levy-Cooperman N, Burhan AM, *et al.* (2008) Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *J Psychiatry Neurosci* 33(3): 218-26
138. Manenti R, Cappa SF, *et al.* (2008) The role of the prefrontal cortex in sentence comprehension: an rTMS study. *Cortex* 44(3): 337-44
139. Aleman A, van't Wout M (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex disrupts digit span task performance. *Neuropsychobiology* 57(1-2): 44-8
140. Burham A The effect of repeated transcranial magnetic stimulation on brain chemistry and cognition in mild Alzheimer's disease patients: a pilot clinical study.
141. Devi G (2011) Study of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on language in patients with Alzheimer's disease NCT00814697.
142. Haffen E, Chopard G, *et al.* (2011) A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimul* 5(3): 264-6
143. Eschweiler GW, Wegerer C, *et al.* (2000) Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 99(3): 161-72
144. Michelucci R, Valzania F, *et al.* (1994) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 44(9): 1697-700
145. Stewart L Walsh V, *et al.* (2001) TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage* 13(3): 472-8
146. Reniers RL, Corcoran R, *et al.* (2012) Moral decision-making, ToM, empathy and the default mode network. *Biol Psychol* 90(3): 202-10
147. Philiastides MG, Auksztulewicz R, *et al.* (2011) Causal role of dorso-lateral prefrontal cortex in human perceptual decision making. *Curr Biol* 21(11): 980-3
148. Tassy S, Oullier O, *et al.* (2012) Disrupting the right prefrontal cortex alters moral judgement. *Soc Cogn Affect Neurosci* 7(3): 282-8
149. Figner B, Knoch D, *et al.* (2010) Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat Neurosci* 13(5): 538-9
150. Ziemann U, Bruns D, Paulus W (1996a) Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 208: 187-90

151. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996b) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40: 367-78
152. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996c) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109: 127-35
153. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 355-364
154. Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74, 113-22
155. Cotelli M, Manenti R, *et al.* (2006) Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 63(11): 1602-4
156. Cotelli M, Manenti R, *et al.* (2008) Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol* 15(12): 1286-92
157. Epstein CM, Evatt ML, *et al.* (2007) An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 118(10): 2189-94
158. Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, *et al.* (2008) Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psycho-physiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr* 13(12): 1066-86
159. Kahkonen S, Kesaniemi M, Nikouline VV, *et al.* (2001) Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. *Neuroimage* 14: 322-8
160. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, *et al.* (2009) Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 19(11): 772-7
161. Iosifescu DV (2011) Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response. *Harvard Review of Psychiatry* 19(3): 144-54
162. Eschweiler GW, Wegerer C, *et al.* (2000) Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res* 99(3): 16172
163. Chen R, Lozano AM, Ashby P (1999) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128: 539-42

164. Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8: 45-56
165. George MS, Ketter TA, *et al.* (1995) Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 152(3): 341-51

# La stimulation du nerf vague (SNV)

Une méthode de neuromodulation pour les dépressions résistantes ?

7

T. FOVET, M. BUBROVSZKY, E. POULET

## Introduction

Depuis quelques années, apparaissent dans le champ des traitements de la dépression, de nouvelles techniques biologiques non-médicamenteuses telles que la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS), la magnéto convulsivothérapie (MST), la neuromodulation profonde (DBS) et la stimulation du nerf vague (VNS). Ces techniques physiques prennent peu à peu leur place dans cette indication et pourraient constituer des alternatives intéressantes pour des patients sévèrement handicapés par leur pathologie. Leur utilisation s'appuie à la fois sur des approches empiriques, l'observation d'effets thymiques dans le cadre d'utilisations non-psychiatriques et des approches physiopathologiques essayant de faire le lien entre les hypothèses étiopathogéniques et les mécanismes d'actions de ces méthodes. Quoi qu'il en soit, les recherches actuelles mettent en avant des résultats très encourageants et nous nous attacherons dans ce chapitre à décrire de manière plus détaillée la stimulation du nerf vague (SNV), technique qui, à ce jour, a été très peu développée en France.

## Aspects historiques

C'est à partir d'études expérimentales réalisées dans les années 1940 sur les animaux que Zabara [1] se base pour proposer la stimulation du nerf vague, comme alternative thérapeutique, dans l'épilepsie dans les années 1980. Les premiers résultats encourageants chez l'Homme seront obtenus par Penry en

### T. Fovet , M. Bubrovsky

Service de psychiatrie adultes  
CHRU de Lille  
2, avenue Oscar Lambret  
59037 Lille Cedex

### E. Poulet (✉)

EA4615  
SIPAD (Stimulation in Psychiatric and Addictologic Disorders)  
Université Lyon1  
CH Le Vinatier- Bron.  
Service de Psychiatrie des Urgences  
Pavillon N – Hôpital Edouard Herriot  
CHU Lyon  
Emmanuel.poulet@chu-lyon.fr

1990 [2] avant que des études multicentriques ne confirment l'efficacité de ce traitement chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire. Après de nombreuses études, l'utilisation de ce traitement est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 1997, pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les adultes et adolescents épileptiques âgés de plus de 12 ans. En effet, le traitement par SNV s'avère extrêmement intéressant en cas d'intolérance, d'effets indésirables liés aux traitements médicamenteux ou d'allergie. Aujourd'hui, il s'agit du traitement non-pharmacologique de l'épilepsie le plus utilisé après la chirurgie d'exérèse. Son efficacité à long terme a été démontrée dans cette indication avec une diminution de la fréquence des crises de 40 % [3]. Depuis plusieurs années, cette technique est donc utilisée en neurologie auprès des patients atteints d'épilepsie réfractaire. Un nombre conséquent de patients ont été implantés entre 1989 et 2001 [4]. On comptabilisait ainsi en 2007 plus de 65 000 patients épileptiques traités par SNV dans le monde dont plus de 1 000 en France [5]. C'est l'amélioration de l'humeur observée chez certains patients recevant un traitement par SNV qui a éveillé l'intérêt des praticiens en psychiatrie pour cette méthode, bien que les mécanismes précis d'action sur le cerveau de la SNV demeurent hypothétiques [6]. En effet, une amélioration de la qualité de vie des patients, attribuable à la fois à la réduction de la fréquence des crises mais également à un effet direct sur les fonctions cognitives avec un effet bénéfique sur la vigilance, la diction et la mémoire ont été observés dans ces travaux [7]. En outre, les patients traités par SNV dans le cadre d'une épilepsie réfractaire présentaient une amélioration significative de leur humeur, cela indépendamment de la réduction de la fréquence des crises [6, 8]. C'est à la lumière de ces observations que sont apparues, dans la dernière décennie, de nombreuses études sur l'utilisation de la SNV dans le cadre de la dépression. Celles-ci se sont attachées à montrer l'efficacité, sur le long terme notamment, mais également l'innocuité de cette technique [9-13].

L'étude pilote réalisée pour le traitement de la dépression par stimulation du nerf vague a été réalisée par Rush en 2000 [9]. Il s'agissait d'une étude incluant 30 patients souffrant d'un épisode dépressif majeur résistant au traitement et utilisant le traitement par SNV pendant 10 semaines. Cette étude retrouvait un taux de patients répondeurs à la SNV (baisse de plus de 50 % du score à l'échelle HAMD-28) de 40 %. Une étude menée par Sackeim en 2001 et incluant 59 patients retrouvait des résultats comparables avec un taux de répondeurs à l'échelle HAMD-28 de 30,5 % à 10 semaines [11].

Cependant, à la lecture de la littérature, nous retrouvons essentiellement des essais non contrôlés et de durée variable. Une seule étude contrôlée et randomisée était, à notre connaissance, réalisée. Celle-ci, incluant 222 patients, mettait en évidence des résultats significatifs mais moins importants que ceux retrouvés

dans les études ouvertes : un taux de répondeurs à 10 semaines de 17 % pour le groupe SNV contre 7 % pour le groupe placebo (échelle IDS-SR30) et pas d'effet significatif pour l'HAMD-28 [14].

Il faut insister ici sur le fait que la plupart des études évaluaient l'efficacité de la SNV à court terme (10 semaines en général). Or, comme pour l'épilepsie, les effets thérapeutiques de la SNV dans la pathologie dépressive sont attendus à moyen, voire à long terme. Dans une étude comparant deux groupes non-randomisés sur une période d'un an, Rush met en évidence, en 2005, le bénéfice thérapeutique au long cours de la SNV (27 % de patients répondeurs et 16 % de patients en rémission à un an). On notait une augmentation du nombre de patients répondeurs ou en rémission au cours du temps chez les patients bénéficiant de la SNV [10]. Une autre étude, menée par Mark George en 2005 confirmait ces résultats et mettait en évidence le bénéfice thérapeutique du traitement par SNV en comparant 2 groupes non-randomisés de patients atteints de dépression résistante : l'un bénéficiant d'un traitement par SNV associé à un traitement antidépresseur médicamenteux classique, l'autre ne recevant que le traitement médicamenteux. À un an, on notait une différence significative entre le taux de répondeurs (HAMD-24) dans le groupe de patients bénéficiant de SNV (27 %) par rapport au groupe de patients bénéficiant d'un traitement classique (13 %) [15].

Au vu de ces études, le traitement par stimulation du nerf vague était approuvé par la FDA en 2005, pour l'indication épisode dépressif majeur résistant ou chronique chez le patient âgé de plus de 18 ans. L'indication cible correspondant aux patients présentant un épisode dépressif sévère avec une réponse non satisfaisante à au moins 4 traitements antidépresseurs bien conduits. Cependant l'utilisation de ce traitement en France demeure exceptionnelle à ce jour dans cette indication. Le recours à la stimulation du nerf vague est également évoqué pour d'autres indications mais de manière anecdotique : le traitement des troubles anxieux, des migraines chroniques, de la maladie d'Alzheimer voire de l'obésité.

---

## Aspects pratiques : grands principes et tolérance

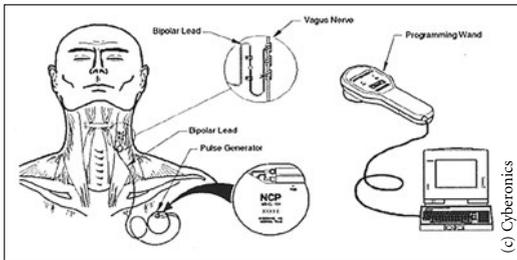
### Grands principes

La stimulation du nerf vague (SNV) est une technique thérapeutique invasive. Elle consiste en la stimulation chronique intermittente du nerf vague gauche par un courant électrique au moyen d'une électrode reliée à un générateur d'impulsions.

À l'heure actuelle, l'appareil NeuroCybernetic Prosthesis, dénommé système NCP® (Cyberonics Inc., Houston, Texas), est le seul dispositif de SNV qui soit disponible sur le marché, à notre connaissance.

Ce système comprend :

- un générateur d'impulsion (de la taille d'un chronomètre) : boîtier implantable fonctionnant sur batterie, posé en sous-cutané au niveau thoracique gauche, dans une poche cutanée infraclaviculaire ;
- une électrode bipolaire de stimulation hélicoïdale s'enroulant autour du nerf vague dans sa portion cervicale gauche ;
- un système informatisé de programmation externe permettant le réglage des paramètres de stimulation (fig. 1).

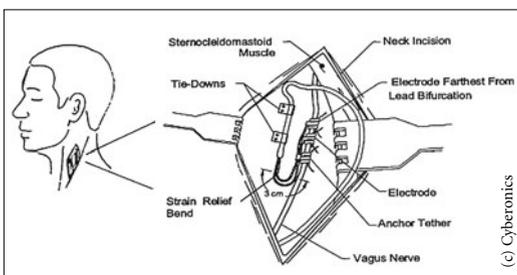


**Fig. 1** – Système de stimulation du nerf vague NeuroCybernetic Prosthesis avec système informatisé de programmation externe. (Avec l'aimable autorisation de Cyberonics).

La mise en place du système nécessite une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale durant environ 90 minutes. Cette intervention peut être réalisée par un neurochirurgien, un chirurgien spécialiste de la tête et du cou (ORL ayant une qualification en chirurgie) ou un chirurgien vasculaire habitué à la chirurgie de la carotide. Le geste est généralement réalisé lors d'une hospitalisation courte, de trois à cinq jours. Le fabricant préconise également un délai postopératoire de 14 jours avant la mise en route du stimulateur.

Deux incisions doivent être réalisées :

- une incision infraclaviculaire, avec réalisation d'une poche permettant d'implanter le stimulateur ;
- une incision antérieure au muscle sterno-cléido-mastoïdien pour l'implantation de l'électrode bipolaire de stimulation sur le nerf vague (fig.2).



**Fig. 2** – Incision antérieure au muscle sterno-cléido-mastoïdien et implantation de l'électrode bipolaire de stimulation sur le nerf vague. (Avec l'aimable autorisation de Cyberonics).

Une tunnelisation est ensuite réalisée entre les deux incisions pour connecter l'électrode au générateur d'impulsions.

Seul le nerf vague gauche est stimulé car il existe un risque théorique plus important d'arythmie cardiaque en cas de stimulation du nerf vague droit qui innerve le nœud sinusal.

Les paramètres de stimulation sont programmés dans le générateur d'impulsions *via* une télécommande de programmation connectée à un ordinateur portable.

Les principaux paramètres sont :

- la fréquence des impulsions ;
- la largeur du signal ;
- l'intensité du courant ;
- les temps d'arrêt et de fonctionnement.

Le schéma thérapeutique type en début de traitement consiste en une stimulation intermittente de 30 secondes toutes les 5 minutes, cela 24 heures sur 24. Ce schéma sera ensuite adapté pour une efficacité optimale. Les paramètres standard sont : intensité de 0,75 à 2 mA, fréquence de 30 Hz, largeur de la stimulation de 250 à 500 microsecondes.

Les patients ou les soignants peuvent donner une stimulation supplémentaire ou inhiber temporairement la stimulation grâce à un aimant permettant d'activer ou de désactiver manuellement le système.

En ce qui concerne la batterie, la durée de vie de celle-ci est d'environ 8 à 10 ans mais dépend des paramètres de stimulation choisis. Elle peut être changée sous anesthésie locale.

## **Tolérance**

La SNV est un traitement généralement bien toléré mais l'on doit néanmoins considérer un certain nombre d'effets indésirables. Au vu des données disponibles dans le traitement de l'épilepsie, nous disposons maintenant d'une bonne connaissance concernant l'incidence de survenue de ces effets indésirables. Il s'agit essentiellement de l'altération de la voix à type d'enrouement (37%), des douleurs pharyngées et céphalées (11%), de la toux (7%), de la dyspnée (6%), des myalgies (6%), des paresthésies (6%), des céphalées (2%). Ces effets indésirables, bien que modérés, sont fréquemment la source d'une gêne conséquente et de l'interruption de la stimulation par le patient, en particulier à cause des altérations de la voix.

Il est à souligner que le patient peut éteindre le système à tout moment si la stimulation devient inconfortable. Il doit pour cela poser un aimant sur le stimulateur (bracelet-aimant fourni par le fabricant). Le patient pourra ainsi éviter certains effets secondaires prévisibles, par exemple, les modifications de la voix lorsqu'il doit prendre la parole en public ou les effets secondaires lors des activités sportives. Les effets indésirables peuvent également être diminués par la modification des paramètres de stimulation (notamment, en réduisant la durée de la stimulation à 250 microsecondes). Il faut noter aussi que ces effets secondaires, très présents en début de traitement, sont beaucoup moins importants après 2 ans, et quasiment inexistantes après 10 ans de traitement [5]. De plus, ces effets indésirables ne constituent que rarement une cause d'arrêt du traitement. D'autres effets secondaires sont directement liés à l'intervention chirurgicale, avec au premier plan le risque d'infection de la plaie (1,5 à 3%) ainsi que le risque d'atteinte lésionnelle du nerf vague. Cependant, les spécialistes jugent qu'il s'agit d'une intervention sans danger et sans complication majeure [16]. Il est important de souligner que la stimulation du nerf vague ne modifie que rarement le fonctionnement gastrique, la respiration ou la fonction cardiaque [3] sauf lors du premier branchement durant lequel de très rares cas de bradycardies voire d'asystolies transitoires ont été décrits.

La contre-indication principale à la mise en place du système concerne logiquement les patients ayant subi une vagotomie bilatérale ou cervicale gauche. Par ailleurs, certaines précautions relatives doivent également être prises chez les patients atteints de certaines affections comme l'apnée du sommeil car la SNV augmenterait l'incidence de cette pathologie [17]. La mise en place d'autres thérapies utilisant un courant électrique, comme les dispositifs de neurostimulation transcutanée, doit également faire l'objet d'une attention particulière chez les patients implantés. Enfin, en ce qui concerne les techniques d'imagerie, l'IRM peut désactiver ou altérer la programmation du stimulateur, voire provoquer des brûlures du nerf vague. Cependant, sous certaines conditions et précautions, son utilisation reste tolérée.

Il convient ici d'insister sur le fait que l'électroconvulsivothérapie reste possible chez les patients implantés, de même que la stimulation magnétique transcrânienne.

---

## Aspects physiopathologiques

### Contexte

La dépression est une pathologie fréquente dont la mortalité et la morbidité sont importantes. Elle constitue un problème de santé publique majeur générant des coûts médico-sociaux considérables. En outre, les traitements dont nous disposons actuellement pour prendre en charge les épisodes dépressifs restent insuffisants. Ainsi, le pourcentage d'épisodes dépressifs, pour lesquels le traitement ne permet pas une restauration à l'état de fonctionnement antérieur (dépressions « résistantes »), est important avec les traitements médicamenteux actuels puisqu'on l'estime à 20 % environ [18]. Le retentissement sur la qualité de vie des patients souffrant de pathologies résistantes est majeur. Se pose également, dans le cadre des pathologies de la sphère dépressive, la problématique non-négligeable des rechutes et récurrences, soulignant l'intérêt des traitements d'entretien. Si l'électroconvulsivothérapie (ECT) constitue l'un des traitements de référence des dépressions résistantes, il est également observé des patients non-répondeurs à l'ECT. De plus, chez les patients répondeurs à cette technique thérapeutique, certains nécessiteront des fréquences très rapprochées de séances de maintenance pour éviter une rechute avec des conséquences potentielles sur le plan cognitif et la répétition des anesthésies. Dans ces deux cas, l'intérêt d'alternatives thérapeutiques doit être évalué. Et les effets au long cours observés avec la SNV ouvrent des perspectives intéressantes.

### Arguments en faveur d'un effet antidépresseur de la stimulation du nerf vague

Plusieurs arguments concourent à l'utilisation de la stimulation du nerf vague comme traitement antidépresseur [19].

En premier lieu, l'amélioration de l'humeur chez les patients traités par SNV pour épilepsie réfractaire, évoquée précédemment constitue un argument important.

Deuxièmement, il faut souligner l'efficacité de nombreux traitements médicamenteux anticonvulsivants (lamotrigine, carbamazépine, valproate, gabapentine notamment) dans les troubles de l'humeur, notamment dans le cadre d'épisodes dépressifs majeurs résistants. Ces molécules sont, dans ce cas, souvent utilisées comme « potentialisateur » des antidépresseurs. Il convient également d'évoquer l'efficacité remarquable de l'électroconvulsivothérapie en tant que traitement antidépresseur. Cette technique possède, elle aussi, des effets anti-

convulsivants (l'électroconvulsivothérapie constitue d'ailleurs un traitement potentiel de l'état de mal épileptique). La SNV constituant un traitement validé de l'épilepsie réfractaire, il paraît logique de s'interroger sur un éventuel effet antidépresseur de cette technique. Cependant, bien que cet argument soit avancé par de nombreux auteurs, nous ne disposons actuellement que de très peu de données physiopathologiques structurées en faveur d'un effet antidépresseur des différents traitements anticonvulsivants.

Troisièmement, il faut insister sur l'argument de la plausibilité biologique d'un effet antidépresseur de la stimulation du nerf vague. En effet, les projections du nerf vague au niveau d'aires cérébrales impliquées dans les troubles de l'humeur, en particulier la dépression, sont nombreuses.

Enfin, en quatrième lieu, les données obtenues concernant les interactions entre système sérotoninergique et système noradrénergique chez les patients bénéficiant d'un traitement par stimulation du nerf vague ainsi que les données d'imagerie fonctionnelle chez ces mêmes patients peuvent apporter des éléments de preuve importants.

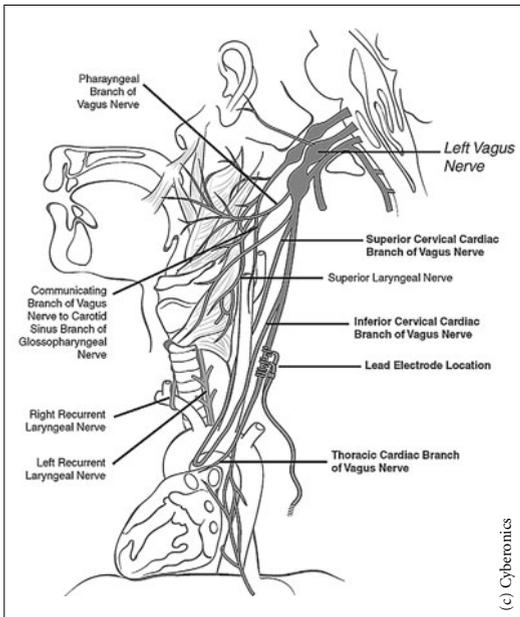
C'est à ces deux derniers types d'arguments que nous allons nous intéresser en détails dans les chapitres suivants.

## Plausibilité biologique

Le nerf vague, encore appelé nerf pneumogastrique ou nerf crânien X est le plus long de tous les nerfs crâniens (fig.3). Il emprunte le foramen jugulaire, chemine entre la veine jugulaire et l'artère carotide vers le larynx, l'œsophage, la trachée, le cœur et le système gastro-intestinal. Il s'agit d'un nerf mixte qui véhicule à la fois des informations motrices, sensibles et végétatives. Il est constitué en majorité de fibres afférentes (80% dans sa portion cervicale) provenant des poumons, du cœur, de l'aorte et du tractus gastro-intestinal mais également de fibres efférentes parasympathiques et somatomotrices innervant les muscles striés du pharynx, du larynx et les viscères thoraco-abdominaux.

Le nerf vague assure :

- la motricité des muscles du pharynx, du larynx ainsi que du voile du palais (à l'exception du muscle stylo-pharyngien et du muscle tenseur du voile du palais) grâce à des fibres myélinisées (à conduction rapide). Il s'agit donc du nerf de la phonation ;
- la sensibilité de la base de la langue, de l'épiglotte, du pharynx, du larynx et de la région postérieure de l'oreille externe ;



**Fig. 3** – Anatomie du nerf vague et placement de l'électrode bipolaire de stimulation. (Avec l'aimable autorisation de Cyberonics).

- un rôle dans la régulation du système nerveux végétatif par ses fibres afférentes et efférentes viscérales non-myélinisées (conduction lente) à destinée pulmonaire, cardiaque, œsophagienne, coeliaque, mésentérique, hépatique et splénique. Le nerf vague est en particulier impliqué dans la régulation du système parasympathique utilisant l'acétylcholine et ayant les effets principaux suivants : bradycardie, augmentation des sécrétions salivaire, gastrique et intestinale, augmentation du péristaltisme intestinal, relâchement des sphincters et myosis.

Chaque nerf vague fait relais avec le noyau du tractus solitaire (au niveau du bulbe) qui diffuse ensuite les informations à d'autres régions cérébrales : projections au niveau pontocérébelleux vers le noyau parabrachial, le noyau du raphé impliqué dans la régulation de la sérotonine et le locus coeruleus qui constitue un point central dans la régulation de la noradrénaline. Les informations sont alors véhiculées vers le système limbique : amygdale, hypothalamus, insula, thalamus et cortex orbito-frontal [20].

Au total, le nerf vague est constitué en majorité de fibres afférentes, véhiculant des informations « ascendantes » sur un mode principalement type *Bottom-Up* vers les structures limbiques qui sont impliquées dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété [19, 21]. Les régions cérébrales affectées par les afférences vagales et associées à des troubles psychiatriques sont principalement le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'amygdale, l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe, le cortex orbito-frontal et le gyrus cingulaire.

## Conséquences de la stimulation du nerf vague au niveau cérébral

Le nerf vague présente, comme nous venons de le voir, une très large distribution corticale en particulier vers des zones impliquées dans la régulation de l'humeur. Cependant, les mécanismes d'action précis de la SNV ne sont pas clairement connus, tant dans l'épilepsie, que dans la dépression. Un certain nombre d'études animales ont été réalisées mais celles-ci restent limitées par des contraintes techniques (taille des électrodes de stimulation nécessaire chez la souris ou le rat etc.). Leur interprétation est également parfois difficile en psychiatrie, notamment dans le champ de la pathologie dépressive. La plupart des données proviennent donc d'études en imagerie fonctionnelle : IRMf, TEP et TEMP principalement. Ces études sont, pour la majorité, réalisées chez des patients bénéficiant de SNV dans le cadre d'épilepsie réfractaire ou de dépression résistante. Dans les deux cas, elles sont, en général, réalisées sur des effectifs réduits, ce qui rend leur interprétation souvent complexe.

Les travaux explorant le mode d'action de la SNV chez les patients bénéficiant de ce traitement dans le cadre d'une épilepsie réfractaire nous apportent un certain nombre de données sur les conséquences de la stimulation du nerf vague au niveau cérébral. En ce qui concerne l'effet anticomitial, des études ont montré que la SNV provoque une désynchronisation de l'activité corticale et ainsi empêche l'apparition de l'hypersynchronisation nécessaire à l'élaboration d'une crise d'épilepsie (schématiquement, une crise d'épilepsie survient lors d'une décharge synchrone d'une population de neurones) [22]. Des études ont pu montrer également que la SNV permet une baisse globale de l'excitabilité corticale [23]. La plupart des études s'accordent sur le fait que la stimulation du nerf vague a un effet étendu, global sur l'activité neuronale [24]. Par exemple, des études en TEP montrent une augmentation du débit sanguin dans l'hypothalamus, le thalamus, le cortex insulaire et le cervelet et une baisse du débit au niveau de l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus cingulaire postérieur lors d'une stimulation du nerf vague [25].

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'activité anti-épileptique de la SNV. L'activation bilatérale du thalamus serait un marqueur d'effet anti-épileptique, même si les mécanismes sous-jacents restent mal connus. Le rôle du noyau du tractus solitaire a aussi été étudié grâce à des micro-injections d'agonistes et antagonistes GABAergiques et glutamatergiques [26]. Ces travaux ont montré que la réduction d'activité du noyau du tractus solitaire était associée à une diminution des crises. Enfin, des études mettent en évidence l'implication des neurones de la pars reticulata de la substance noire [27], des neurones du raphé [28], ainsi que des neurones du locus coeruleus [29]. Toutes ces structures pourraient donc jouer un rôle important dans les mécanismes d'action de la SNV dans l'épilepsie mais également dans la dépression. Cepen-

dant, ces résultats encourageants devront être confirmés et répliqués avant de permettre une compréhension exhaustive des mécanismes d'action de la SNV dans le traitement de la pathologie épileptique.

Les études d'imagerie fonctionnelle chez les patients bénéficiant d'un traitement par SNV apportent également un certain nombre d'arguments en faveur d'un effet antidépresseur de cette technique. On retrouve, en effet, dans ces études, des corrélations entre les patterns fonctionnels d'activation observés chez les patients traités par SNV et les patterns observés chez les patients traités par des traitements antidépresseurs validés (traitement médicamenteux, par exemple). En témoignent les études en PET évoquées plus haut [25] : celles-ci montrent une réduction d'activité au niveau de l'amygdale et du gyrus cingulaire, structures impliquées dans la régulation de l'humeur et dont l'activité diminue au cours des traitements par antidépresseur inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [30-31].

On peut également étudier les conséquences neurobiologiques de la SNV, notamment en ce qui concerne les systèmes de la sérotonine et de la noradrénaline. Le rôle très important de ces neuromédiateurs dans la physiopathologie de la dépression est bien connu. Il faut alors souligner les effets potentiels de la SNV sur ceux-ci par le biais d'une action sur le noyau du raphé et sur le locus coeruleus [31].

Par ailleurs, des études animales ont mis en avant les effets de la SNV sur la plasticité neuronale [32]. Ceux-ci sont notamment caractérisés par une augmentation de l'expression du BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) en particulier au niveau hippocampique [33]. Cette protéine joue en effet un rôle critique dans la croissance axonale, la survie neuronale, la plasticité synaptique et sa production pourrait être affectée par le stress et le cortisol [33]. Le BDNF serait ainsi impliqué dans de nombreuses conditions pathologiques, y compris la dépression. Un traitement chronique aux antidépresseurs augmenterait les concentrations de BDNF dans l'hippocampe [34].

La principale limite qu'il faut souligner ici est le faible nombre d'études en imagerie fonctionnelle chez des patients traités par stimulation du nerf vague dans le cadre d'un épisode dépressif majeur. La plupart des données proviennent d'études dans lesquelles les patients sont pris en charge pour une épilepsie réfractaire. De plus, dans les travaux se proposant d'étudier le mode d'action de la SNV chez des patients traités pour dépression, l'analyse est souvent complexe compte-tenu de la variabilité des traitements antidépresseurs adjuvants utilisés.

On peut cependant faire émerger une idée principale de ces études. Globalement, les travaux menés en imagerie cérébrale fonctionnelle chez les patients traités par SNV insistent sur l'importance des modifications retrouvées au sein de régions corticales et limbiques dont l'implication dans la pathologie dépressive est connue. On retiendra : l'insula, le cortex préfrontal, le cortex temporal, le thalamus et le cortex cingulaire antérieur. On retrouve, dans certaines études, des corrélations entre les modifications d'activité de certaines structures et l'amélioration clinique. Par exemple, l'augmentation de l'activité du cortex temporal médial, notamment à gauche, semble corrélée avec l'amélioration clinique au cours du traitement par SNV évaluée par les échelles de dépression [35, 36].

Enfin, il paraît indispensable de souligner un résultat très intéressant obtenu par Kosel, en imagerie par SPECT [37]. Cet auteur montre en effet une augmentation du débit sanguin au niveau du cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral gauche (Aires de Brodmann 46 et 47) après 10 semaines de traitement par SNV, ce qui pourrait contribuer à l'effet antidépresseur de ce traitement. Cela peut être rapproché des postulats sur lesquels se base le traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétée dans la dépression qui vise à corriger le déséquilibre d'activité au niveau du cortex préfrontal (hypoactivité à gauche/hyperactivité à droite).

---

## Limites et perspectives

Bien que les données physiopathologiques et les premiers résultats d'études avant/après soient encourageants, le niveau de preuve d'efficacité de la SNV reste faible comme le confirment les recommandations actuelles sur la place des traitements par neuromodulation dans le traitement des troubles de l'humeur (CANMAT, 2009).

Cela s'explique notamment par le manque de données de haut niveau méthodologique publiées dans ce domaine à ce jour. La seule étude contrôlée, randomisée en double aveugle disponible est celle de Rush en 2005 [14]. Celle-ci incluait 235 patients présentant un épisode dépressif majeur d'intensité sévère (HAMD-24 = 29,2 en moyenne) et traités par SNV ou placebo pendant une durée de 10 semaines. Elle mettait en évidence des effets limités et difficiles à interpréter de la SNV : pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'évaluation symptomatique par l'échelle d'Hamilton mais une différence significative en faveur du groupe SNV pour l'évaluation avec l'IDS-SR30.

C'est sur les résultats de ce travail notamment, que s'appuient Martin et Martin-Sánchez pour insister sur le faible niveau de preuve de la SNV dans le traitement de la dépression, dans une méta-analyse publiée en 2011 et identifiant 687 références mais n'en retenant au final que quatorze [38]. Ils mettent en avant le fait que la baisse significative des scores de dépression (HDRS) obtenue chez 31,8% des patients traités par SNV ( $p < 0,001$ ) si l'on prend en compte l'ensemble des études ouvertes est probablement due à un effet placebo. Ils insistent sur la variabilité des tableaux cliniques de base dans les études ouvertes pour expliquer les résultats positifs obtenus dans ces essais.

Cependant, un point important de méthodologie de l'étude contrôlée, randomisée de Rush est à rappeler ici. Cet essai évalue l'effet thérapeutique de la SNV à 10 semaines. Or, comme nous l'avons déjà précisé, les études abordant l'effet de la SNV dans l'épilepsie mettent en évidence une cinétique de réponse en faveur d'un effet au long cours de ce traitement [39]. Les travaux menés dans le cadre de la pathologie épileptique mettent ainsi en évidence un nombre croissant de patients dits « répondeurs » au cours du temps après mise en place du traitement par SNV (jusqu'à 43 % après 2 ans de traitement, ce pourcentage restant stable ensuite) [40]. On peut donc s'attendre à une cinétique de réponse similaire avec un effet au long cours de la SNV dans la prise en charge de la dépression. De nombreuses données confirment cette assertion. Ainsi, l'étude de Rush incluant 205 patients sur une durée d'un an obtient des résultats tout à fait intéressants en termes de cinétique de réponse chez les patients traités par SNV dans le cadre d'une dépression [10]. Cela est largement en faveur d'un effet tardif, au long cours mais soutenu de la SNV.

Cependant, dans ce contexte, il apparaît indispensable d'envisager des essais cliniques contrôlés au long cours pour évaluer rigoureusement l'efficacité thérapeutique et médico-économique de la SNV dans les troubles de l'humeur. Des études visant à optimiser les paramètres de stimulation sont également nécessaires. Ces essais, pour le moment très rares dans la littérature, sont extrêmement complexes à mettre en œuvre en pratique. Ils posent, en effet, un certain nombre de problèmes méthodologiques majeurs (maintien du double aveugle etc.) ainsi que certains questionnements éthiques qu'il convient de ne pas négliger (caractère invasif du traitement etc.).

Par ailleurs, compte-tenu du caractère invasif de cette technique et de son coût, on peut s'interroger plus particulièrement sur l'intérêt de définir une « population-cible » pour ce traitement. Ainsi, compte-tenu de la cinétique de réponse à la SNV, il pourrait être extrêmement intéressant d'envisager celle-ci dans des protocoles de traitement d'entretien pour la prise en charge d'épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévère. Dans cette perspective, la SNV pourrait permettre

une diminution de la posologie des traitements antidépresseurs médicamenteux souvent extrêmement lourds et non dénués d'effets indésirables ou se substituer à des séances d'électroconvulsivothérapie d'entretien dans les épisodes dépressifs majeurs récidivants. En effet, dans les cas où des séances répétées au long cours (dites « séances d'entretien ») sont nécessaires afin de maintenir une efficacité dans le temps, la SNV pourrait constituer un véritable traitement d'entretien. Cette technique pouvant être associée au traitement par ECT, il serait alors possible de réaliser un relais pour écarter progressivement les séances d'ECT d'entretien alors que cela n'était pas possible. Le développement de critères prédictifs de réponse à la SNV avant implantation aurait alors un intérêt majeur.

---

## Conclusion

Le niveau de preuve de l'efficacité de la stimulation du nerf vague dans le traitement de l'épisode dépressif majeur reste limité compte-tenu notamment des difficultés de mise en place d'essais cliniques de grande puissance et de bonne qualité méthodologique.

De nombreux arguments théoriques et cliniques suggèrent un intérêt thérapeutique significatif de cette technique innovante dans le champ des troubles de l'humeur sévères et résistants.

---

## Références

1. Zabara J (1992) Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 33: 1005-12
2. Penry JK, Dean JC (1990) Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2: S40-3
3. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* (1998) Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55
4. Boon P, Vonck K, De Reuck J, Caemaert J (2001) Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 10: 456-8 ; quiz 458-60
5. Roux FX, Turak B, Landré E (2008) Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy. *Neurochirurgie* 54: 332-9

6. Elger G, Hoppe C, Falkai P, *et al.* (2000) Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 42, 203-10
7. Boon P, Moors I, De Herdt V, Vonck K (2006) Vagus nerve stimulation and cognition. *Seizure* 15: 259-63
8. Klinkenberg S, Majoie HJM, Van der Heijden MMAA, *et al.* (2012) Vagus nerve stimulation has a positive effect on mood in patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 114: 336-40
9. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, *et al.* (2000) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47: 276-86
10. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, *et al.* (2005) Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 58: 355-63
11. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, *et al.* (2001) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25: 713-28
12. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, *et al.* (2008) Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 38: 651-61
13. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, *et al.* (2010) Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 30: 273-81
14. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, *et al.* (2005) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 58: 347-54
15. George MS, Rush AJ, Marangell LB, *et al.* (2005) A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 58: 364-73
16. NICE n.d. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children [WWW Document]. NICE. URL <http://www.nice.org.uk/> (accessed 6.3.12)
17. Marzec M, Edwards J, Sagher O, *et al.* (2003) Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 44: 930-5
18. Crown WH, Finkelstein S, Berndt, ER, *et al.* (2002) The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 63: 963-71
19. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, *et al.* (2000) Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr. Clin North Am* 23: 757-83

- 7
20. Berthoud HR, Neuhuber WL (2000) Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience* 85: 1-17
  21. Lenox RH, Frazer A (2002) Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1139-63
  22. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ (2005) Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 33: 1013-20
  23. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, *et al.* (2004) Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 62: 2310-2
  24. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, *et al.* (2006) VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 31: 1345-55
  25. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, *et al.* (1998) Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 39: 983-90
  26. Walker BR, Easton A, Gale K (2005) Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 40: 1051-7
  27. McNamara JO, Galloway MT, Rigsbee LC, Shin C (1984) Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *The Journal of neuroscience* 4: 2410-7
  28. Kovacs DA, Zoll JG (1974) Seizure inhibition by median raphe nucleus stimulation in rat. *Brain research* 70: 165
  29. Labiner DM, Ahern GL (2007) Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings. *Acta Neurol Scand* 115: 23-33
  30. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, *et al.* (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological psychiatry* 48: 830-43
  31. Dorr AE, Debonnel G (2006) Effect of Vagus Nerve Stimulation on Serotonergic and Noradrenergic Transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 318: 890-8
  32. Biggio F, Gorini G, Utzeri C, *et al.* (2009) Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 1209-21
  33. 33. Belmaker RH, Agam G (2008) Major depressive disorder. *N Engl J Med* 358: 55-68

34. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16: 2365-72
35. Devous MD, Husain M, Harris TS, Rush AJ (2002) Effects of Vagus Nerve Stimulation on Regional Cerebral Blood Flow in Treatment-Resistant Depression. In: National Institute of Mental Health – 42nd Annual NCDEU Meeting: Poster Session II pp 10-3
36. Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, *et al.* (2012) Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimul* 5: 163-71
37. Kosel M, Brockmann H, Frick C, *et al.* (2011) Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 191: 153-9
38. Martin JLR, Martín-Sánchez E (2012) Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry* 27: 147-55
39. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, *et al.* (2000) Prospective Long-Term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. *Epilepsia* 41: 1195-200
40. Morris GL 3<sup>rd</sup>, Mueller WM (1999) Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53: 1731-5

# Stimulation cérébrale profonde, neuro-imagerie et applications thérapeutiques en psychiatrie

# 8

B. MILLET, F. LE JEUNE, M. VÉRIN, J.-M. BATAIL, G. ROBERT, D. DRAPIER ET N. JAAFARI

Mise au point à la fin des années 1980 par l'équipe française du Pr Louis Alim Benabid, la stimulation cérébrale profonde (SCP) consiste à stimuler des zones cérébrales profondes sous-corticales, les noyaux gris centraux, à l'aide d'électrodes implantées sur des cibles, déterminées en fonction du type de symptômes sur lesquels on veut agir. Le noyau sous-thalamique (NST) pour la maladie de Parkinson, le pallidum interne pour les dyskinésies, certaines parties du thalamus pour les tremblements essentiels sont actuellement des cibles thérapeutiques homologuées.

## Stimulation cérébrale profonde et neuro-imagerie opératoire

Les stimulations sont effectuées par des électrodes connectées par un câble sous-cutané à un générateur électrique délivrant en continu un courant à haute fréquence (80 à 150 Hertz). Les avantages de cette technique sont la réversibilité de l'effet, ainsi que la possibilité d'ajuster les différents paramètres (fréquence, voltage, durée d'impulsion). Cette technique entraîne une faible morbidité en termes d'effets indésirables. La préparation de cette intervention rend indispensable une imagerie préopératoire. Le plus souvent, il est demandé une IRM standard (T1 et T2), la séquence T2 permettant d'offrir une image plus claire et plus précise des structures cérébrales. Un objectif principal de cette imagerie est

### **B. Millet (✉), J.-M. Batail**

Service de psychiatrie  
CHU de Rennes –  
Hôpital Pontchaillou  
2, rue Henri Le Guilloux  
35033 Rennes Cedex 9  
bruno.millet@univ-rennes1.fr

### **F. Le Jeune**

Service de Médecine Nucléaire,  
Centre Eugène Marquis  
de Rennes  
35042 Rennes Cedex

### **M. Vérin**

Service de neurologie  
CHU de Rennes – Hôpital  
Pontchaillou  
2, rue Henri Le Guilloux  
35033 Rennes Cedex 9

### **G. Robert et D. Drapier**

Pôle Hospitalo-Universitaire  
de Psychiatrie Adulte  
Centre Hospitalier Guillaume  
Régnier  
108 Avenue du Général Leclerc  
35000 Rennes

### **N. Jaafari**

Psychiatre  
370, avenue Jacques Coeur  
BP 587  
86000 Poitiers

d'éliminer une pathologie intercurrente ou une atrophie cortico-sous-corticale trop conséquente. Une intervention sous anesthésie locale est souvent suffisante. Les cadres stéréotaxiques utilisés sont différents selon les centres. Dans la majorité des cas, ces cadres stéréotaxiques qui ont été notamment créés par Talleyrac à l'hôpital Sainte-Anne (Paris) sont aujourd'hui soit de type Lexel soit de type Fischer SD. Si le type de cadre est peu important, il est souvent primordial que l'IRM puisse être réalisée avec le casque. Les sondes de stimulation sont au nombre de 2, l'une temporaire permet l'enregistrement pour une surface de contact moindre, cela pour éviter toute lésion définitive de la cible recherchée, l'autre à demeure légèrement plus grande en termes de surface de contact. Ces électrodes sont reliées à un boîtier, puis à un générateur positionné en position sous-claviculaire, lequel permet de délivrer un courant continu. En postopératoire, le réglage des paramètres peut porter sur différents aspects : la localisation des plots efficaces grâce à l'IRM postopératoire, polarité, la fréquence de stimulation, l'intensité. La localisation de la cible se fait à partir des atlas et est utilisée de façon très générale. L'IRM tridimensionnelle préopératoire permet de mieux localiser la cible en tenant compte de la variabilité intra-individuelle tandis qu'un scanner 3D offre la possibilité à partir du recalage avec l'IRM préop. de vérifier le bon positionnement de l'électrode. Le risque de complication chirurgicale est assez faible de l'ordre de 1 à 2 % pour ce qui concerne les hémorragies intracérébrales et de 3 à 4 % pour le risque infectieux. Il est à remarquer que les infections sont très souvent superficielles. En revanche, les équipes remarquent un certain nombre de complications de type psychiatrique qui justifient l'intégration au sein de l'équipe neurochirurgicale d'évaluations psychiatriques répétées.

## Complications psychiatriques de la SCP et neuro-imagerie

Des cas de manie, de délire, de dépression ou de tentative de suicide ont été rapportés chez des patients Parkinsoniens stimulés au niveau du NST [1]. Il semble que les états maniaques, observés fréquemment chez les patients stimulés à forte intensité, puissent être modulés grâce à l'adaptation du voltage à l'état d'humeur. Mais ces syndromes psychiatriques ne sont pas les seuls à être observés. Notre équipe à Rennes, s'est particulièrement intéressée aux effets non-moteurs de la SCP en raison des possibles explications physiopathologiques (observées à l'aide de la neuro-imagerie) qui pourraient être fournies sur la base des effets observés. Deux grandes dimensions se retrouvent altérées après SCP du NST : la reconnaissance des émotions et la motivation.

## Reconnaissance des émotions

Une première étude a montré que la reconnaissance faciale de la peur était altérée chez les patients Parkinsoniens stimulés. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle cette altération était liée à des modifications du métabolisme du Cortex Orbito-Frontal (COF), évoquant le lien entre NST et COF. Après 3 mois de traitement par SCP, les patients présentaient une diminution de leur capacité à reconnaître la peur, corrélée à la diminution de l'activité métabolique du COF droit (aires de Brodmann 10 et 11) et à l'augmentation de l'activité amygdalienne gauche, structures cérébrales jouant un rôle clé dans la régulation des émotions [2]. De la même façon que le NST apparaissait ainsi moduler le système limbique, notre équipe a souhaité explorer le réseau cérébral impliqué dans la théorie de l'esprit ou *theory of mind*, TOM, défini comme la capacité à se représenter l'état mental d'autrui en évaluant des patients Parkinsoniens avant et après stimulation du NST. Les résultats, conduits à l'aide du test *reading mind in the eyes* de Baron-Cohen (2001), retrouvaient des performances significativement altérées dans la reconnaissance émotionnelle chez les patients stimulés par rapport aux patients non-stimulés d'une part et par rapport à des sujets contrôles d'autre part [3]. Ces résultats étaient corrélés à une diminution du métabolisme glucosé au niveau du gyrus cingulaire bilatéral (BA31), des gyrus medio-frontaux droits et gauche (BA 6, 8, 9 et 10), du lobe temporal (BA 20), des lobes pariétaux (BA 3 et 7) et des lobes occipitaux (BA 19) ainsi qu'à une augmentation du métabolisme glucosé au niveau du gyrus frontal inférieur droit et gauche (BA 13 et 47) et du gyrus temporal supérieur gauche (BA 22).

## Motivation

La SCP semble également altérer dans certains cas de patients, qui restent à mieux définir, l'état motivationnel. C'est ce qu'a montré le résultat d'une étude explorant les corrélations entre dimension apathique et structures cérébrales chez des patients parkinsoniens stimulés [2] : les résultats montrent notamment une corrélation entre la diminution du métabolisme glucosé au niveau du cortex préfrontal droit (*Brodmann areas* [BA] 10, 45 and 46), du gyrus cingulaire postérieur droit (BA 31) et du gyrus médio-frontal gauche (BA 9) avec une augmentation du score d'apathie après trois mois de stimulation du NST.

Ainsi, la technique de la SCP, si elle représente un espoir considérable pour les troubles moteurs de la maladie de Parkinson, doit être explorée attentivement dans le double but d'atténuer les effets indésirables mais également d'explorer les réseaux cérébraux impliqués dans des dimensions cliniques observées dans les pathologies psychiatriques.

## Application de la technique en psychiatrie

Un travail publié en 2002 par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière [4] a mis en évidence, à partir de deux cas de patients souffrant de troubles parkinsoniens et d'un TOC, que la stimulation bilatérale du NST était capable d'améliorer, non seulement la dimension motrice de la maladie de Parkinson, mais aussi la symptomatologie obsessionnelle (les obsessions et compulsions, notamment les rituels de vérification). Ces résultats ont conduit à la création d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique, incluant une dizaine de centres en France. Il s'agissait d'une étude multicentrique évaluant l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde chez des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sévères, résistant aux traitements habituels. Ce projet avait la particularité de réunir à la fois des neurochirurgiens, qui mettent en place les électrodes au sein des structures concernées, des neurologues qui s'intéressent particulièrement à la physiologie et qui règlent les électrodes, et enfin, des psychiatres qui ont en charge les patients pour lesquels cette proposition d'intervention thérapeutique a été faite. La mise en place du réseau ainsi constitué dénommé STOC a marqué le développement de la SCP dans le domaine de la psychiatrie. L'une des originalités du projet, par rapport aux classiques approches neurochirurgicales lésionnelles, résidait dans l'approche physiopathologique du problème psychiatrique. Cette étude s'appuyait sur une double hypothèse :

- l'existence de réseaux neuronaux distincts régissant non seulement la motricité mais également les processus cognitifs et émotionnels [5] ;
- la convergence des structures corticales larges et hétérogènes vers des structures sous-corticales plus réduites.

À cet égard le travail d'élaboration d'un atlas neuro-anatomique fonctionnel des ganglions de la base par Jérôme Yelnik et Eric Bardinet a permis de centraliser les données. Dès lors, la possible utilisation de la SCP dans le domaine des pathologies psychiatriques s'avérait possible à envisager avec de possibles indications dans les troubles affectifs, les troubles anxieux, les TCA et à, un degré moindre, les troubles psychotiques pour lesquels le Comité Consultatif National d'éthique a rappelé toutes les réserves de telles approches expérimentales.

---

## Quelles indications psychiatriques potentielles pour la stimulation cérébrale profonde ?

### Les TOC résistants

Le TOC résistant représente actuellement l'indication de choix de la SCP. La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence conduit à la renaissance d'une approche neurochirurgicale en psychiatrie. Les patients souffrant de TOC, candidats à la stimulation à haute fréquence, doivent être résistants aux différentes thérapeutiques habituellement utilisées dans cette pathologie (absence de réponse aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine associé dans une deuxième étape à des antipsychotiques ; échec d'une prise en charge psychothérapeutique d'au moins 2 ans). Les critères diagnostiques doivent avoir été clairement validés et l'intensité de la maladie clairement documentée par des échelles spécifique de la maladie et de son retentissement (adaptation sociale et qualité de vie). La comorbidité doit être rigoureusement définie.

Ces patients doivent avoir prouvé leur capacité à consentir aux soins car pour des raisons éthiques, il est impossible de proposer à des patients une implication chirurgicale sans leur accord. Leur capacité à comprendre les soins et à accepter la lourdeur de l'intervention chirurgicale doit avoir été particulièrement documentée.

Deux cibles ont été jusqu'à maintenant explorées par la stimulation à haute fréquence :

#### Cible VC-VS :

- Nuttin et Cosyns ont été les pionniers dans l'utilisation de cette technique en proposant la stimulation chronique bilatérale du bras antérieur de la capsule interne dans l'idée de reproduire les données de la capsulotomie [6]. Quatre patients souffrant de TOC sévères ont été opérés. Trois d'entre eux ont bénéficié d'effets thérapeutiques avec une amélioration marquée pour ces trois patients près de 40 mois après la chirurgie. Une diminution de plus de 30 % des manifestations obsessionnelles et compulsives était observée. Cette équipe, associée à l'équipe de Grendberg *et al.* (2006) [7], a confirmé les améliorations observées. A 36 mois, près de 4 patients sur 8 présentaient une amélioration supérieure à 50 % de leur symptomatologie obsessionnelle appréciée à l'aide de la YBOCS. Sur le plan des effets indésirables, une hémorragie asymptotique, une crise comitiale simple et des infections superficielles ont été observées. Des effets secondaires temporaires incluaient des symptômes hypomaniaques et l'aggravation de la dépression ou des TOC.

- Aouizerate *et al.* [8], à Bordeaux, ont conduit une étude en ouvert en implantant trois patients. Deux patients ont été particulièrement améliorés par stimulation de la partie antérieure et ventrale du noyau caudé correspondant au *nucleus accumbens*. Il est intéressant de noter que l'amélioration est apparue au bout de quelques mois. L'utilisation d'électrodes d'enregistrement a permis de montrer que l'activité des neurones striaux était corrélée à la symptomatologie avant et durant l'intervention chirurgicale.

### Le noyau subthalamique (NST)

Le choix de cette cible s'est appuyé sur des données chirurgicales existantes. Deux patients, souffrant de troubles parkinsoniens présentant des TOC associés, stimulés au niveau de la zone sub-thalamique pour leur maladie de Parkinson, ont constaté la quasi-disparition de leur TOC (diminution des scores à la YBOCS) [4].

Dix centres français ont ensuite participé à STOC, étude menée en *cross-over* contre stimulation *sham*. Chaque patient après la chirurgie, après trois mois de mise au repos, était randomisé en position *on* ou en position *off*, selon une procédure de deux périodes de trois mois de stimulation. Chaque patient était son propre témoin, pouvant ainsi bénéficier de la stimulation et la comparer à la stimulation *off*. La sélection des patients s'est faite par un comité de sélection indépendant. Le comité consultatif national d'éthique avait donné son accord pour la réalisation d'une telle étude. Les résultats publiés en novembre 2008 montrent que sur 16 patients opérés, 69% des patients ont amélioré leur symptomatologie obsessionnelle et compulsive avec un score supérieur à 25% tandis que 88% d'entre eux ont présenté une amélioration du fonctionnement global supérieur à 25%. L'approche multidisciplinaire a permis de localiser parfaitement la cible des patients et de réaliser des enregistrements électrophysiologiques peropératoires. Quelle que soit la période de stimulation *on* (M3-M6 ou M7-M10), le score à la YBOCS diminue au cours de cette période. L'amélioration observée au niveau de l'YBOCS est confirmée au niveau de l'échelle de la GAF (*Global Assessment Functioning*).

Les effets secondaires graves comprenaient une hémorragie cérébrale ainsi que deux infections des piles, conduisant à l'extraction des électrodes. Au niveau des effets transitoires, un patient présentait un œdème autour de l'électrode de façon transitoire avec un phénomène de diplopie. On notait également une asymétrie faciale, une dysarthrie, une dysphagie, des difficultés de marche, des dyskinésies invalidantes et sur le plan psychiatrique, un état hypomaniaque avec impulsivité et irritabilité chez 6 patients, une anxiété. Tous ces effets secondaires ont été transitoires.

Un recalage très précis au cours de la procédure opératoire à partir l'atlas de Yelnik et Bardinnet a permis de localiser de façon précise la cible des patients.

Sur le plan clinique, un certain nombre d'améliorations ont pu être observées avec des patients devenant totalement asymptomatiques. C'est le cas de Mme S, 37ans, qui présentait des obsessions concernant la peur de commettre un acte irréparable de type incestueux avec son fils ou sa fille. Cette patiente présentait par ailleurs des rituels obsessionnels avec des obsessions de doutes, rituels de vérification qui l'empêchaient d'exercer son activité de boulangère. Au bout de trois mois de stimulation, les manifestations obsessionnelles ont disparu.

Les résultats de neuro-imagerie par PET effectués ont permis de montrer que les patients souffrant de TOC résistants et candidats pour l'opération présentaient, comme les sujets TOC classiques, une augmentation de leur métabolisme glucosé au niveau du COF droit. Sous traitement par stimulation à haute fréquence du NST, une diminution du métabolisme glucosé était observée au niveau du cortex préfrontal, ce qui correspond à des résultats déjà obtenus avec les thérapeutiques habituellement utilisées dans le TOC. De plus, une corrélation était montrée entre la diminution du métabolisme au niveau du cortex préfrontal et la diminution du score à l'YBOCS. Dans cet article, nous suggérons l'hypothèse d'une voie hyperdirecte entre NST et COF dans le TOC [9]. L'hypothèse du COF hyperactif comme marqueur neurofonctionnel du TOC est envisagé comme cible probable des thérapeutiques de stimulation [10]. L'efficacité de cette technique nous conduit à envisager différentes voies thérapeutiques, notamment, une approche par stimulation directe par rTMS sur le COF [11].

Des essais thérapeutiques en cours doivent permettre d'identifier la meilleure cible entre le striatum ventral et le NST. L'utilisation d'une approche unilatérale est également évaluée.

## Les Troubles dépressifs résistants et chroniques (TDR)

Les études épidémiologiques considèrent qu'environ 10% des pathologies dépressives deviendraient chroniques. Ces pathologies apparaissent associées à des dysfonctions biologiques et neuro-anatomiques. Les données de neuro-imagerie ont permis de mieux comprendre les structures cérébrales impliquées dans le processus dépressif: le cortex préfrontal dorso-latéral, le COF, le cortex préfrontal médian, les structures amygdalo-hippocampiques dont les modifications semblent s'accroître au fur et à mesure de la répétition des épisodes, les ganglions de la base. Plus le trouble dépressif s'avère résistant aux différentes stratégies thérapeutiques antidépressives, plus il semble s'accompagner d'anomalies neurocérébrales. Il faut noter également que les dysfonctions émotionnelles ont clairement été identifiées chez les sujets souffrant de dépression comparés à des sujets témoins [12].

Certains paramètres neuro-anatomiques semblent être associés à l'évolution même de la maladie dépressive comme l'atrophie hippocampique liée à la durée et au nombre des récurrences [13], la diminution du volume amygdalien avec

la récurrence des épisodes dépressifs [14]. La neuro-imagerie fonctionnelle a permis de montrer que l'hyperactivité du CCA subgénéral est corrélée à la sévérité de l'épisode dépressif [15] et à son caractère résistant [16, 17]. Sur la base de ces anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles, des hypothèses de boucles cortico-sous-corticales ou cortico-limbiques dysfonctionnelles [18] impliquées dans la pathogénie de la dépression ont pu être avancées. Le modèle de dépression par H. Mayberg (2001) [19], proposé sur la base de dépressions survenant à la suite d'une pathologie cérébrale, stipule l'existence d'un centre dysfonctionnel régulateur et de connexion, l'aire cingulaire 24a et 24b entre un compartiment dorsal en charge des troubles attentionnels et cognitifs qui comprendrait la partie dorsale cingulaire (aires 24b, 29, 30, 31), le CPFDL (aire 9/46 de Brodman), la partie pariétale (aire 40 de Brodman), et un compartiment ventral (système amygdalo-hippocampique, aire cingulaire 25) en charge des troubles végétatifs et somatiques (troubles du sommeil, rythmes circadiens, etc.). L'émergence récente des techniques de stimulation cérébrale à haute fréquence offre la double opportunité de modifier le dysfonctionnement cérébral observé dans les pathologies dépressives et d'en améliorer le cours évolutif. Ces techniques se positionnent ainsi comme de potentielles alternatives aux approches chirurgicales lésionnelles, qui ont montré tout leur intérêt par le passé : 80 % des 330 patients opérés ont été améliorés par la technique de tractotomie sub-caudée [20].

Trois cibles peuvent être aujourd'hui distinguées : l'aire sub-géniale du cingulum (aire de Brodman 25) et la cible VC-VS (ventral caudate-ventral striatum) ou de façon plus spécifique la cible du nucleus accumbens.

### L'aire sub-géniale du cingulum

Cette cible a été proposée par l'équipe canadienne de Lozano et Mayberg (2008) [21] qui a opéré 20 patients (11 femmes et 11 hommes) d'âge moyen de 47 ans, présentant une pathologie dépressive évoluant depuis plus de 6 ans (en moyenne plus de trois épisodes dépressifs caractérisés). Ces patients présentaient un score d'Hamilton dépression supérieur à 24. Un mois après l'intervention chirurgicale, 35 % des patients présentaient des critères de réponse tandis que 10 % d'entre eux se trouvaient en rémission. À 6 mois, 60 % des patients étaient répondeurs tandis que 35 % étaient en rémission. Cette amélioration thérapeutique s'accompagne d'une diminution du métabolisme glucosé au niveau du COF et du cortex préfrontal médian ainsi que d'une augmentation du métabolisme du cortex préfrontal ventro-latéral (aire de Brodman 47), du cortex préfrontal dorso-latéral, du cortex préfrontal pariétal et du cortex cingulaire. Les effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde de l'aire sub-géniale se sont limités à une surinfection du cuir chevelu avec nécessité d'extraire le matériel pour 3 patients, une infection de la zone de connexion crâniale circonscrite par des antibiotiques. Sur le plan psychiatrique deux irritations

de l'humeur avec irritabilité ont pu être observés de façon transitoire. Sur 20 patients, à 6 mois, 40 % se sont avérés répondeurs et 18 % en rémission, à 1 an, 62 % de répondeurs et 15 % en rémission, à 3 ans enfin 75 % étaient évalués répondeurs et 50 % en rémission pour une intensité de stimulation comprise entre 3V et 8V [22]. Puigdemont *et al.* [23] confirment ces résultats avec des proportions équivalentes; sur 8 patients à 1 an, 62 % sont répondeurs et 50 % sont en rémission.

### Cible VC-VS

Quinze patients souffrant de dépression chronique et résistante ont participé à une étude menée en ouvert évaluant la stimulation de la partie ventrale du striatum [24]. Tous les patients recevaient une stimulation continue à haute fréquence et étaient suivis au minimum pendant 6 mois. À la fin de cette période 40 % des patients étaient considérés comme répondeurs tandis que 20 % d'entre eux se trouvaient en rémission. Peu d'effets secondaires sur le plan somatique étaient observés. Sur le plan psychiatrique, une augmentation de la symptomatologie dépressive ainsi que la survenue d'accès hypomaniaques, résolus par l'ajustement des paramètres de stimulation, ont été observées. L'équipe de Schlaepfer et Sturm (2009) [25] a choisi la cible plus spécifique du nucleus accumbens, dans l'objectif d'atténuer principalement la dimension anhédonique du syndrome dépressif en centrant la stimulation sur le système de récompense. Le nucleus accumbens correspond à une cible sous-corticale située sous le bras antérieur de la capsule interne. Il couvre une large structure cérébrale en avant de la commissure antérieure et occupe une position centrale entre les différentes structures limbiques des ganglions de la base, de l'amygdale, du noyau médio dorsal du thalamus et des structures cognitives telles que le cortex préfrontal. Cette position clé lui permet de jouer un rôle important dans le contrôle de la locomotion mais également dans le contrôle de la motivation. Dix patients résistants aux approches psychothérapeutiques, chimiothérapeutiques et aux ECT, ont été ainsi stimulés dans le cadre d'une étude réalisée en ouvert. La durée moyenne de l'épisode dépressif était de 10 ans, avec un score moyen à l'HDRS 28 items de 32,5 (+/-5,3). À 12 mois, 50 % des patients étaient répondeurs, tandis que 3 patients sont entrés en rémission dès le premier mois de traitement. Au moment où la stimulation est arrêtée, la symptomatologie dépressive semblait réapparaître. Tous les effets secondaires observés se sont avérés transitoires ou bien ont disparu après adaptation des paramètres de stimulation. Les intensités de stimulation étaient comprises entre 1,5 et 10V [26, 27].

Cette cible du striatum ventral est celle également choisie par Aouizerate *et al.* (2009) [8] qui ont rapporté l'amélioration de la symptomatologie dépressive chez deux sujets souffrant de TOC et de dépression majeure. La stimulation à haute fréquence de cette partie ventrale du noyau caudé a permis la rémission des symptômes à 6 mois, parallèlement à une amélioration du fonctionne-

ment psycho-social. Il semble que chez ces patients, alors que la stimulation du noyau caudé préférentiellement allégerait la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, la stimulation de la partie la plus ventrale du noyau accumbens, améliorerait des symptomatologies thymiques.

Le réseau multidisciplinaire français, constitué dans le cadre du projet STHYM, a décidé de stimuler la partie la plus antérieure du noyau accumbens en priorité. Les résultats de l'étude préliminaire Présthym, étude multicentrique, prospective, évaluant le *nucleus accumbens* comme cible initiale et la partie associative du noyau caudé en cas d'échec, a montré chez 4 patients opérés l'excellente tolérance de la procédure ainsi qu'une amélioration d'au moins 3 patients sur les 4, lorsqu'ils étaient stimulés au niveau de la cible accumbens [28]. Une étude randomisée contre stimulation *sham* sur 40 patients est actuellement en cours en intégrant des patients déprimés unipolaires et bipolaires.

D'autres cibles sont également ciblées telles que le médium *forebrain bundle* choisie par l'équipe de Schlaepfer et Coenen (2013) [29] semble également montrer des résultats rapides et encourageants.

La stimulation cérébrale profonde, chez ces patients résistants TDR ou TOC, ne peut se développer que dans des conditions expérimentales strictement définies : chaque intervention nécessite, à notre sens, d'intégrer des protocoles expérimentaux justifiant un consentement éclairé du patient, recueilli après une information détaillée sur la technique chirurgicale, la constitution de comités de surveillance en matière d'éthique et de rationnel physiopathologique des expérimentations menées, et enfin un suivi clinique, réalisé par des équipes psychiatriques sensibilisées à la technique et spécialement formées à l'évaluation des effets secondaires de type psychiatrique qu'elle peut provoquer.

## Les indications potentielles de la SCP

L'alcoolisme [30], l'anorexie mentale [31] et les troubles schizophréniques [32] représentent d'autres indications possibles de la SCP. Les aspects physiopathologiques méritent cependant d'être clairement définis.

Deux grandes perspectives s'ouvrent pour le domaine de la SCP appliquée aux pathologies neuropsychiatriques :

- une première grande ouverture concerne l'apport de la SCP à la compréhension de la physiopathologie des troubles psychiatriques. Par exemple, l'effet de la SCP sur le métabolisme cérébral glucosé doit nous permettre de mieux définir les structures cérébrales impliquées dans le TOC rebelles et dans les dépressions résistantes et ainsi contribuer à la proposition de modèles neurophysiologiques abordables par les

neurosciences. De même l'enregistrement de groupes de neurones doit aboutir à une approche neurophysiologique plus précise des réseaux de fibres neuronales impliquées dans le dysfonctionnement observé des pathologies psychiatriques ;

- L'autre grande perspective concerne les conséquences psychiatriques de la SCP appliquée en aigu ou en chronique dans le traitement de pathologies neurologiques. La survenue de symptômes tels que des états maniaques transitoires, un syndrome apathique [33], ou bien l'altération de la reconnaissance ou du ressenti de certaines émotions [2, 34] devrait permettre de contribuer à la localisation de cibles utiles aux approches thérapeutiques.

Le club de Modulation Cérébrale par Matériel Implanté (MCMi) constitué en 2012, sous l'égide de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de neuro-psychopharmacologie a pour objectif de réunir les différentes équipes françaises intéressées par cette approche et de favoriser l'organisation d'une recherche clinique et paraclinique coordonnée et adaptée aux enjeux scientifiques internationaux de cette technique.

---

## Références

1. Temel Y, Kessels A, Tan S, *et al.* (2006) Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 12(5): 265-72
2. Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, *et al.* (2009) Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: A PET study. *Neurology* 73(21): 1746-51
3. Péron J, Le Jeune F, Haegelen C, *et al.* (2010) Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *PLoS One* 5(3): e9919
4. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, *et al.* (2008) A for the French "Stimulation dans le Trouble Obsessionnel Compulsif (STOC)" Study Group A randomized trial of high frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in severe refractory Obsessive Compulsive Disorder. *N Engl J Med* 359(20): 2121-34
5. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357 -381

6. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H et al. (1999) Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354(9189): 1526
7. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM et al. (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31(11): 2384-93
8. Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, et al. (2009) Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 111(4): 775-9
9. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, et al. (2010) French Stimulation dans le trouble obsessionnel compulsif (STOC) study group. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 68(11): 1016-22
10. Millet B, Dondaine T, Reymann JM, et al. (2013) Obsessive Compulsive Disorder Networks: Positron Emission Tomography and Neuropsychology Provide New Insights. *PLoS One* 8(1): e53241
11. Nauczyciel C, Drapier D (2012) Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Rev Neurol* 168(8-9): 655-61
12. Péron J, El Tamer S, Grandjean D, (2011) Major depressive disorder skews the recognition of emotional prosody. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(4): 987-96
13. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160: 1516-8.
14. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, et al. (2003) Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 53: 338-44
15. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45(5): 651-60
16. Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48: 813-29
17. Duhamel B, Ferré JC, Jannin P, et al. (2010) Chronic and treatment-resistant depression: a study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3Tesla. *Psychiatry Res* 182(2): 111-6
18. Mayberg HS (2002) Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry* 7: 255-68
19. Siuciak JA, Strick CA (2007) Phosphodiesterase 10A inhibitors as a novel therapeutic approach for schizophrenia. *Expert Opin Drug Discov* 2(7): 1001-9

20. Goktepe EO, Young LB, Bridges PK (1975) A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. *Br J Psychiatry* 126: 270-80
21. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, *et al.* (2008) Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64(6): 461-7
22. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, *et al.* (2012) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 69(2):150-8
23. Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, *et al.* (2011) Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 22: 1-13
24. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR *et al.* (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65(4): 267-75
25. Schlaepfer TE, Sturm V, Cohen MX, *et al.* (2009) Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing. *J Cogn Neurosci* 21(5): 875-89
26. Bewernik BH, Hurlleman R, Matusch A, *et al.* (2009) Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment resistant depression. *Biol Psychiatry* 67(2): 110-6
27. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE (2012) Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 37(9): 1975-85
28. Millet B, Jaafari N, Polosan M, *et al.* (2013) for the Sthym network Limbic Versus Cognitive Target for Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Accumbens More Promising than Caudate sunbmitted to JNNP.
29. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, *et al.* (2013) Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 73(12): 1204-12
30. Kuhn J, Gründler TO, Bauer R, *et al.* (2011) Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol* 16(4): 620-3
31. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, *et al.* (2013) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* 381(9875): 1361-70
32. Ewing SG, Grace AA (2013) Deep brain stimulation of the ventral hippocampus restores deficits in processing of auditory evoked potentials

in a rodent developmental disruption model of schizophrenia. *Schizophr Res* 143(2-3): 377-83

33. Drapier D, Drapier S, Sauleau P et al. (2006) Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 253(8): 1083-91
34. Péron J, Grandjean D, Le Jeune F et al. (2010) Recognition of emotional prosody is altered after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 48(4): 1053-62
35. Le Jeune F, Peron J, Biseul I, *et al.* (2008) Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotional recognition: a PET study. *Brain* 131(Pt 6): 1599-608
36. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. (2012) Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: A PET study. *Neurology* 79(11): 1155-60
37. Tekin S, Cummings JL (2002) Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 53(2): 647-54

# Psychopharmacologie : quels seront les médicaments psychotropes de demain ?

# 9

M. BOURIN

Le développement des médicaments psychotropes comme celui des autres classes de médicaments a subi un coup d'arrêt depuis une dizaine d'années pour plusieurs raisons qui ne sont souvent pas connues des psychiatres.

La première raison, qui n'est pas essentielle, est la longueur et le coût du développement. La longueur est liée au fait que depuis plusieurs décennies les exigences réglementaires en matière de sécurité se sont accrues. D'autre part, il est de plus en plus difficile de trouver des malades naïfs (n'ayant jamais reçu préalablement le traitement étudié) dans les pays riches et le corollaire est que les psychiatres des dits pays ne participent plus à la recherche clinique dans le cadre de leur développement pour des raisons financières ou de contrainte temporelle. Les malades des pays riches sont aussi peu enclins à participer à de telles études. L'Allemagne, pour des raisons historiques, accepte difficilement des études contre placebo, quant au Japon, ce type d'études n'y est pas légal. Les essais cliniques s'effectuent donc essentiellement dans l'Europe de l'Est ou dans certains pays en voie de développement. Aux États-Unis, le problème est que pour des raisons économiques les patients inclus sont souvent des professionnels des études.

Un autre facteur, qui me paraît le plus important, est le fait que les dirigeants de l'industrie pharmaceutique qui décident ne sont pas, pour la plupart, des scientifiques ou des professionnels de santé, ils se sont laissés fasciner par les progrès de la génétique et de la génomique. Cela a eu pour conséquences d'abandonner en tout ou partie la psychopharmacologie classique et d'abandonner des programmes classiques de recherche et développement. Une décision renforcée par les agences de médicament qui reprochaient aux firmes pharmaceutiques de ne créer que des *me-too* ou médicaments équivalents à ceux qui étaient déjà commercialisés.

Pour pallier ces difficultés, les firmes ont réduit les exigences méthodologiques aussi bien lors des études précliniques que cliniques, entraînant des catastrophes industrielles puisque des études bâclées ne peuvent conduire à des enregistrements de médicaments [1].

**M. Bourin** (✉)

Université de Nantes  
Laboratoire de pharmacologie clinique  
1, place Alexis Ricordeau  
44093 Nantes Cedex 1  
michel.bourin@univ-nantes.fr

## L'allostérie peut jouer un rôle dans la conception de nouveaux médicaments psychotropes

Le concept de l'allostérie a été proposé au cours des années 1960 et le modèle initial présenté par Monod *et al.* (1965) [2] est toujours valide même si d'autres modèles ont été proposés. Le concept traduit la capacité d'un ligand (dit allostérique) à réguler l'activité d'une protéine biologiquement active en se fixant sur un site spécifique différent du site actif (ou primaire). Ces deux sites sont structurellement distincts mais interactifs : la liaison du ligand allostérique entraîne une « transition allostérique », c'est-à-dire un changement réversible de la conformation de la protéine conduisant à une modification des caractéristiques biochimiques de la liaison du ligand primaire et aussi des propriétés fonctionnelles de la protéine [3].

En d'autres termes, les protéines allostériques peuvent exister spontanément sous au moins deux états conformationnels interconvertibles (de nombreuses protéines allostériques existent sous de multiples conformations en équilibre), correspondant à différentes activités fonctionnelles. La liaison d'un ligand stabilise un état conformationnel particulier de la protéine et, dans la mesure où cet état particulier correspond à une activité donnée de la protéine (ou une inactivité), les ligands allostériques exercent alors un effet régulateur fonctionnel. La réponse est positive et plusieurs exemples constituent une démonstration éclatante de l'application de ce mécanisme au médicament ; il apparaît en outre que le développement futur de tels outils thérapeutiques représente une formidable possibilité de nouveautés pharmacologiques.

Les avantages de tels médicaments, par rapport aux agonistes ou antagonistes classiques, sont multiples. D'une part, les interactions de liaison entre les ligands allostériques sont telles que, schématiquement, tout se passe comme si seuls les récepteurs excessivement stimulés étaient bloqués par le régulateur allostérique alors que les récepteurs inactivés restent inchangés ; cela évite donc une grande partie des effets indésirables des médicaments classiques lesquels affectent sans distinction tous les récepteurs visés et, soit, stimulent continuellement le récepteur, soit, le bloquent de façon chronique, provoquant à terme des réactions modifiant l'expression génique de ces récepteurs. D'autre part, la spécificité de reconnaissance des modulateurs allostériques est généralement élevée, facilitant une sélectivité plus étroite et en tous cas différente de celle existant pour les médicaments classiques ; une fois encore, cette propriété permet de réduire les effets indésirables attendus de ces agents allostériques en diminuant le nombre des cibles non-pertinentes atteintes par ces médicaments.

Les exemples existants de ces régulateurs allostériques développés en tant qu'outils thérapeutiques sont, pour certains, déjà anciens mais en nombre limité. Au niveau des récepteurs aux neurotransmetteurs ou hormones, les exemples les

plus connus, impliquant les récepteurs canaux, occupent une place de choix. Le récepteur nicotinique cholinergique, en particulier, a été et est toujours le prototype de référence pour des études fondamentales; la présence des multiples sites allostériques (sites pour les anesthésiques locaux, le  $Ca^{2+}$ , l'ATP, la substance P, la physostigmine, les stéroïdes, le cholestérol et d'autres composés encore) a été décrite.

Les récepteurs GABA A constituent l'exemple le plus frappant de l'application fructueuse de l'allostérie aux médicaments. En effet, ces récepteurs canaux sont la cible de divers régulateurs allostériques dont au moins deux sont d'une importance extrême : les benzodiazépines d'une part et les barbituriques d'autre part. Chacun connaît la révolution thérapeutique déclenchée par ces produits; les benzodiazépines en particulier ont pu démontrer de la façon la plus éclatante l'efficacité des régulateurs allostériques. Cependant, les aspects négatifs dans l'utilisation de ces molécules (tolérance, dépendance et réduction de fonctions cognitives) ont mis en évidence l'importance de la définition des cibles visées. Les études actuelles de biologie moléculaire distinguent les sous-types de récepteurs GABA en fonction de leur composition en sous-unités protéiques et étudient leurs rôles fonctionnels respectifs; elles permettront vraisemblablement de développer des molécules anxiolytiques interagissant plus spécifiquement avec les récepteurs pertinents et, en conséquence, ces produits devraient être dépourvus de nombreux effets indésirables des benzodiazépines de première génération. Ces succès pharmacologiques sont encourageants pour le développement d'outils thérapeutiques allostériques dans le cas d'autres récepteurs canaux tels que les canaux calciques, les récepteurs glutamatergiques de type NMDA et AMPA, le récepteur de la glycine et celui 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine.

Les modulateurs allostériques des GPCRs (récepteurs couplés aux protéines G) devraient constituer dans un futur proche une voie innovante particulièrement fructueuse dans la recherche de nouveaux outils thérapeutiques efficaces. La classe des récepteurs GPCR représente en effet près de 200 récepteurs identifiés dont le gène a été caractérisé. Il est important de rappeler que 40 % des médicaments actuels ont pour cible un GPCR. C'est dire l'importance physiopathologique et pharmacologique de ces récepteurs et, cependant, si l'on note que l'on ne connaît pour l'instant qu'une minorité d'entre eux (il devrait, selon l'analyse du génome humain, en exister plus d'un millier !) l'importance de ces cibles pharmacologiques devrait être encore plus marquée dans le futur. L'immense majorité des produits médicamenteux qui interagissent avec les GPCRs sont des agonistes ou antagonistes classiques compétitifs avec leurs qualités mais aussi leurs défauts liés à leur mécanisme d'action [4].

Les GPCRs peuvent-ils donner lieu au développement de régulateurs allostériques ? La réponse est là encore clairement positive, cependant, il est curieux de constater que le développement de modulateurs allostériques médicamenteux est resté très limité jusqu'à maintenant. La première cause est en effet

que la complexité de ces récepteurs n'a pas facilité la mise en évidence de leur nature allostérique. Les premiers modèles proposés pour rendre compte du comportement biochimique de ces récepteurs faisaient appel à l'existence de deux états conformationnels de la protéine réceptrice (état couplé et non couplé à la protéine G) [5] ; ensuite, les nouveaux résultats expérimentaux obtenus ont contraint à étendre ce modèle à celui prévoyant l'existence des conformations active et inactive du récepteur en l'absence de ligand [6]. Ce modèle confortait l'hypothèse de la nature allostérique de la protéine réceptrice. Il a fallu ensuite prendre en compte la mise en œuvre d'états multiples du récepteur qui permettaient son couplage à diverses protéines G [7] ; le modèle résultant traduisait la pléiotropie de tels récepteurs qui pouvaient ainsi conduire à activer des voies de signalisations distinctes selon qu'ils se couplaient à telle ou telle protéine effectrice. Enfin, plus récemment encore, la notion de dimérisation de ces récepteurs formant des homo ou des hétérodimères (en se combinant à d'autres GPCRs) a accru encore la complexité des mécanismes allostériques affectant cette classe de récepteurs [8]. La caractérisation de ces mécanismes a permis de mieux comprendre la capacité des GPCR à intervenir de façon efficace et nuancée dans les interactions neuronales en particulier dans les régulations fines mises en jeu dans les réponses de l'individu à des stimuli, dans les phénomènes d'adaptation, de mémoire et d'apprentissage neuronaux, bref, dans tous les éléments qui jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement physiologique mais aussi dans les dysfonctionnements pathologiques centraux et périphériques, notamment en psychiatrie.

Un progrès très sensible dans la connaissance et l'intérêt fonctionnel du rôle régulateur des modulateurs allostériques des GPCRs a été lié à la mise en évidence du premier modulateur allostérique endogène de l'un de ces récepteurs. Il s'agit d'un tétrapeptide (5-HT-moduline) présent dans le cerveau et reconnaissant très spécifiquement le récepteur 5-HT<sub>1B</sub>. Le mécanisme moléculaire d'interaction ainsi que le rôle fonctionnel de ce régulateur allostérique ont été établis [9]. Il constitue un prototype exemplaire pour toute une famille potentielle de modulateurs de GPCRs impliqués dans diverses activités fonctionnelles du cerveau et notamment celles qui mettent en jeu les systèmes aminergiques. Plusieurs molécules non-peptidiques, antagonistes de la 5-HT moduline, se sont révélées chez l'animal avoir des propriétés anxiolytiques [10]. D'autres modulateurs endogènes ont été proposés depuis cette découverte initiale : oléamide pour les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> [11], progestérone pour le récepteur ocytocine [12]. Le caractère endogène de ces modulateurs allostériques et le fait qu'il ait été démontré pour certains d'entre eux, qu'ils sont libérés par des systèmes neuronaux et qu'ils ont un effet fonctionnel marqué chez l'animal *in vivo*, est en faveur de leur implication en tant qu'acteurs cruciaux dans le fonctionnement physiopathologique de l'individu.

Aussi, le développement d'agents pharmacologiques se fixant directement sur les sites de reconnaissance de ces régulateurs allostériques est très prometteur de l'obtention de produits originaux et efficaces : originaux dans la mesure où les cibles moléculaires concernées sont encore pratiquement inexplorées, efficaces dans la mesure où les modulateurs allostériques endogènes découverts régulent des récepteurs contrôlant des activités fonctionnelles essentielles, notamment en psychiatrie. La diversité attendue de ces régulateurs endogènes agissant sur des récepteurs distincts est en faveur d'une grande variété des indications thérapeutiques des produits de synthèse qui seront développés sur la base de ces ligands endogènes.

Enfin, il est à noter que la recherche de molécules allostériques de synthèse n'est pas limitée à celles qui se fixent sur les sites spécifiques aux modulateurs allostériques endogènes ; depuis longtemps déjà, des régulateurs allostériques synthétiques ont été découverts et mis en œuvre pour tenter d'obtenir des outils thérapeutiques. Une large extension à divers types de GPCRs, mais aussi à d'autres protéines allostériques, est actuellement en cours et devrait aussi permettre de disposer de molécules originales dans leur mécanisme d'action ; une diversité extrême de leur indication thérapeutique peut être attendue [13]. En somme, une période nouvelle prometteuse, faisant appel au concept des modulateurs allostériques, apparaît en cours de mise en place en pharmacologie. Les avantages des médicaments allostériques en termes de spécificité, d'efficacité et de réduction d'effets indésirables, alliés au principe même de leur capacité à réguler les activités biologiques plutôt que de les bloquer ou les stimuler de façon constante, font de ces nouvelles molécules des acteurs potentiels de grand intérêt qui vont entraîner une évolution, voire une révolution, dans la thérapeutique médicamenteuse [14].

---

## **Les $\beta$ -arrestines, cibles thérapeutiques potentielles dans la maladie d'Alzheimer (MH)**

Les  $\beta$ -arrestines représentent une petite catégorie de régulateurs de GPCRs, qui entraînent des effets modulateurs en facilitant la désensibilisation et l'internalisation des GPCRs. C'est une autre application de l'allostérie. Bien que les  $\beta$ -arrestines soient connues comme étant des régulateurs négatifs de la signalisation engendrée par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), de nouvelles données indiquent qu'elles pourraient posséder des fonctions additionnelles en tant que protéines accessoires à large spectre régulant le trafic intracellulaire et la signalisation. Il a récemment été proposé qu'un complexe de signalisation associé aux récepteurs à sept domaines transmembranaires soit formé avant d'atteindre la membrane plasmique, permettant ainsi la signalisation à d'autres

localisations mais établissant également un autre mode de régulation du transport de ces récepteurs.

Des études récentes ont montré que les concentrations de  $\beta$ -arrestines étaient corrélées avec le peptide amyloïde- $\beta$  (A $\beta$ ) dans les cerveaux de patients Alzheimeriens et dans les modèles animaux. Les  $\beta$ -arrestines pourraient augmenter l'activité de la  $\beta$ -sécrétase, qui augmente la production de A $\beta$  et contribue à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer [15].

De nombreux travaux concernent le criblage de composés modulant l'activité de GPR3 et/ou la signalisation de la  $\beta$ -arétine dans une cellule de mammifère et, en particulier, de composés réduisant la formation des peptides  $\beta$ -amyloïdes. Des brevets concernent également des agents inhibiteurs ciblant la signalisation de la  $\beta$ -arétine, des composés pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour traiter les dits troubles [16].

## Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 10A

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE10A) sont la cible d'une recherche extensive et des efforts ont été faits pour leur trouver des cibles thérapeutiques. Les chercheurs ont constaté, dans les modèles murins de maladie de Huntington (MH), que les taux d'AMP cyclique dans le striatum sont plus faibles que chez les souris normales. Cela pourrait expliquer pourquoi cette région du cerveau est particulièrement sensible aux effets de la maladie de Huntington. Bien que des neurotransmetteurs puissent envoyer des messages corrects aux cellules vulnérables d'un cerveau atteint de la MH, le faible taux des seconds messagers pourrait signifier que ces cellules ne peuvent pas interpréter correctement l'information. Une équipe scientifique Finlandaise, dirigée par Vahri Beaumont, s'est intéressée de près à l'évaluation de la communication neuronale. Plutôt que d'attendre que les neurones meurent, ces chercheurs soutiennent qu'il est préférable de concevoir des tests pour des changements portant sur la façon dont les neurones se parlent entre eux. En travaillant avec des spécialistes de l'évaluation de la communication entre les neurones, Beaumont et son équipe ont développé des tests mesurant avec précision les communications entre les neurones. Après avoir établi ces tests, ils ont constaté que la communication entre les neurones était nettement altérée dans les cerveaux MH, en particulier dans le striatum, la région du cerveau la plus vulnérable dans le cadre de la MH. Leur conclusion cohérente est que les neurones vulnérables dans le striatum des souris MH sont « agités » et trop excitables [17].

Bien que l'histoire de la PDE10A ait maintenant plus de 13 ans, elle est relativement récente en termes de cibles de développement de psychotropes. Plusieurs firmes pharmaceutiques ont élaboré des programmes cliniques essayant de vali-

der le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de la PDE10A [18]. La majorité des firmes se sont focalisées sur le traitement de la schizophrénie devant les résultats précliniques observés [19]. En effet, ces résultats chez l'animal suggèrent que les inhibiteurs de la PDE10A peuvent avoir un effet antipsychotique, procognitif et une action positive dans les symptômes négatifs.

---

## Traitements épigénétiques dans la schizophrénie et les troubles cognitifs

Les histones sont au centre de la recherche épigénétique. Ce sont des protéines qui s'enroulent autour de l'ADN, mais lorsque les histones sont acétylées, des portions d'ADN sont exposées, permettant aux gènes de fonctionner. Les complexes histones-ADN, appelés chromatines, sont en constante évolution, ne permettant pas d'identifier de bonnes ou mauvaises configurations. Tout est une question d'équilibre et un déséquilibre peut causer ou aggraver une maladie. Mais, si certaines portions de gènes restent bloquées en raison d'absence d'acétylation des histones, alors les gènes peuvent être « éteints ». De nombreuses recherches ont montré qu'une acétylation altérée peut être un facteur clé de troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Huntington et la maladie de Parkinson.

Un manque d'acétylation des histones bloque l'expression de certains gènes. Des chercheurs ont travaillé sur des échantillons de cerveaux post mortem de schizophrènes, sont parvenus à maintenir les interactions ADN-histones *post mortem* et ont pu étudier les altérations des histones. Comparé à des cerveaux sains, les échantillons des cerveaux de sujets schizophrènes montrent des niveaux inférieurs d'acétylation des histones dans certaines parties qui bloquent l'expression des gènes. Chez les sujets jeunes atteints de schizophrénie, cette constatation est beaucoup plus prononcée [20].

Sur la base des résultats plus prononcés sur les jeunes cerveaux, le traitement par inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC) pourrait bien se révéler adapté [21]. Alors que les médicaments actuels de la schizophrénie ne traitent que certains symptômes, les HDAC pourraient traiter efficacement une des causes de la maladie en association avec des antipsychotiques [22]. En effet, il a été montré que l'administration chronique d'antipsychotiques atypiques *down* régulait la transcription du récepteur métabotropique glutamatergique (mGlu2), un effet associé avec la diminution de l'acétylation des histones dans le cortex frontal humain.

## Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)

À partir des années 1970, les fibrates ont été prescrits chez ces patients dyslipidémiques et ont rapidement fait preuve de leur intérêt clinique. À l'origine, le mécanisme d'action de ces médicaments n'était pas connu. Au fil des années, des travaux de recherche ont été entrepris et les connaissances se sont améliorées. C'est dans les années 1990 que fut découverte la cible de ces médicaments : les « *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* ou PPAR ». Ces PPARs appartiennent à une grande famille de protéines découverte quelques années plus tôt : les « récepteurs nucléaires », des protéines du noyau cellulaire agissant comme facteurs de transcription. La poursuite des recherches sur ces protéines a permis une meilleure compréhension du métabolisme, notamment celui des lipides, ce qui a permis d'élargir les perspectives thérapeutiques dans le traitement des dyslipidémies, d'autres maladies métaboliques ainsi que dans la prévention du risque cardio-vasculaire.

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes sont des facteurs de transcription appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Trois sous-types de PPARs ont été décrits chez l'homme (a, NUC-1 aussi nommé b ou d, et g) [23]. Les PPARs sont impliqués dans de nombreux processus biologiques notamment dans la régulation métabolique, l'inflammation, l'apoptose, la différenciation cellulaire. Les PPARs appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires qui participent à la transcription des gènes. Les PPARs sont essentiellement exprimés dans les neurones et les cellules gliales. Comme dans le cas d'un quelconque organe du corps humain, l'activité du cerveau est continuellement en équilibre à l'aide de systèmes homéostatiques qui modulent les principales voies métaboliques à travers des programmes de régulation multigéniques [24]. Les découvertes progressives du large et complexe champ d'action des PPARs ont ouvert de nouvelles perspectives de traitement des maladies neurologiques et psychiatriques. Trois principales applications thérapeutiques ont été envisagées dans les troubles psychiatriques :

- la réduction de l'inflammation ;
- la modulation de la neurotransmission ;
- la régulation métabolique.

Les PPARs exercent une action thérapeutiques dans les syndromes inflammatoires [25], y compris les processus inflammatoires qui n'apparaissent pas évidents dans la présentation clinique de la maladie, mais qui sont suspectés de jouer un rôle actif bien qu'insidieux dans la pathophysiologie de la maladie. Dans le cerveau, des processus inflammatoires peuvent contribuer à divers degrés à l'installation ou au maintien de mécanismes neurodégénératifs [24]. De tels processus peuvent être impliqués dans diverses maladies neurologiques, mais aussi dans différents types de troubles psychiatriques majeurs, notamment la

schizophrénie et les troubles de l'humeur. Les PPARs, qui apparaissent être largement exprimés dans les neurones [26], pourraient avoir une influence significative à la fois sur la propagation et la cessation d'un tel processus inflammatoire. De ce point de vue, les PPARs pourraient être des cibles prometteuses de stratégies différentes dans plusieurs troubles psychiatriques y compris les problèmes d'addiction [27].

---

## Conclusion

Dans le futur de la thérapeutique en psychiatrie, outre les pistes développées précédemment, on peut y adjoindre ce que l'on appelle désormais la médecine personnalisée [28]. Si les firmes pharmaceutiques entrent dans cette nouvelle vision de la recherche qu'est la médecine personnalisée, nos médicaments demain seront très différents. Ils seront « taillés sur mesure » après analyse de notre ADN, produits à l'unité, dotés d'une efficacité largement supérieure avec des effets secondaires minimum. Ils seront enfin... très chers, de l'ordre de 15 000 à 20 000 euros par an et par individu. En fait, il existe déjà des médicaments qui entrent dans cette logique de développement fondée sur la génomique. Ce sont les anticorps monoclonaux, dont certains sont déjà prescrits. Mais d'ici 10 ans les puces à ADN se seront banalisées dans les laboratoires d'analyse et les cabinets médicaux et il deviendra possible, pour un nombre croissant de pathologies, de concevoir ou d'adapter les médicaments en fonction du profil génétique du patient. Toutefois cette révolution médicale, si elle est riche d'espoirs pour les malades, est aussi porteuse de lourdes incertitudes en matière de prise en charge et d'adaptation de notre système de santé. La généralisation de ces nouveaux médicaments « sur mesure », à très forte valeur ajoutée, nécessite en effet une mutation profonde de tout notre système de soins et de ses modes de financement et d'administration. Aujourd'hui les parts respectives des médicaments et de l'hôpital dans notre système de santé sont de 20 % et 45 %. Mais demain ce rapport va inéluctablement s'inverser, ce qui risque de provoquer des mutations socio-économiques très difficiles à gérer. Dans cette perspective, la télémédecine peut jouer un rôle majeur et constituer un outil très puissant d'adaptation pour faciliter la nécessaire mutation de notre système de santé sous l'effet de ces avancées scientifiques et médicales.

---

**REFERENCES**

1. Becker RE, Greig NH (2010) Lost in translation: neuropsychiatric drug development. *Sci Transl Med* 2(61): 61rv6
2. Monod J, Wyman J, Changeux JP (1965) On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol* 12: 88-118
3. Kar G, Keskin O, Gursoy A, Nussinov R (2010) Allostery and population shift in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 10: 715-22
4. Burford NT, Watson J, Bertekap R, Alt A (2011) Strategies for the identification of allosteric modulators of G-protein-coupled receptors. *Biochem Pharmacol* 81: 691-702
5. De Lean A, Stadel J, Lefkowitz J (1980) A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 255: 7108-17
6. Leff P (1995) The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci* 16: 89-97
7. Kenakin T (1995) Agonist receptor efficacy II; agonist trafficking of receptor signals. *Trends Pharmacol Sci* 16: 232-8
8. Salahpour A, Angers S, Bouvier M (2000) Functional significance of Oligomerization of G-protein-coupled receptors. *Trends in Endocrinology and metabolism* 11: 163-8
9. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, *et al.* (1999) 5-Hydroxytryptamine-moduline, a new endogenous cerebral peptide, controls the serotonergic activity its specific interaction with 5-HT<sub>1B/D</sub> receptors. *Mol Pharmacol* 50: 752- 62
10. Clénet F, Hascoët M, Fillion G, *et al.* (2005) Role of GABA-ergic and serotonergic systems in the anxiolytic-like mechanism of action of a 5-HT-moduline antagonist in the mouse elevated plus maze. *Behav Brain Res* 158: 339-48
11. Hedlund P, Carson M, Sutcliffe G, Thomas E (1999) Allosteric regulation of the binding properties of 5-Hydroxytryptamine<sub>7</sub> receptor. *Biochem Pharmacol* 58: 1807-13
12. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH (1998) Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 392: 509- 12
13. Canals M, Sexton PM, Christopoulos A (2011) Allostery in GPCRs: 'MWC' revisited. *Trends Biochem Sci* 36: 663-72
14. Nussinov R, Tsai CJ (2013) Allostery in disease and in drug discovery. *Cell* 153: 293-305

15. Thathiah A, Horré K, Snellinx A, *et al.* (2013) -arrestin 2 regulates A generation and – secretase activity in Alzheimer’s disease. *Nature Medicine* 19: 43-9
16. Jiang T, Yu JT, Tan MS, *et al.* (2013) -Arrestins as Potential Therapeutic Targets for Alzheimer’s Disease. *Mol Neurobiol* [Epub ahead of print]
17. Heikkinen T, Lehtimäki K, Vartiainen N, *et al.* (2012) Characterization of neurophysiological and behavioral changes, MRI brain volumetry and 1H MRS in zQ175 knock-in mouse model of Huntington’s disease. *PLoS One* 7(12): e50717
18. Kehler J (2013) Phosphodiesterase 10A inhibitors: a 2009 - 2012 patent update. *Expert Opin Ther Pat* 23: 31-45
19. Raheem IT, Breslin MJ, Fandozzi C, *et al.* (2012) Discovery of tetrahydropyridopyrimidine phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Bioorg Med Chem Lett* 22: 5903-8
20. Hasan A, Mitchell A, Schneider A, *et al.* (2013) Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263: 273-84
21. Day JJ, Sweatt JD (2012) Epigenetic treatments for cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology* 37: 247-60
22. Kurita M, Holloway T, García-Bea A, *et al.* (2012) HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat Neurosci* 15: 1245-54
23. Abbott BD (2009) Review of the expression of peroxisome proliferator activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod Toxicol* 27: 246-57
24. Bordet R, Ouk T, Petrault O, *et al.* (2006) PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 34(Pt6): 1341-6
25. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D (2006) Peroxisome proliferatoractivated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* 110: 371-85
26. Cimini A, Benedetti E, Cristiano L, *et al.* (2005) Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and retinoic acid receptors (RXRs) in rat cortical neurons. *Neuroscience* 130: 325-37
27. Le Foll B, Di Ciano P, Goldberg SR, Ciccocioppo R (2013) Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR) Agonists As Promising New Medications For Drug Addiction. *Curr Drug Targets* 14: 768-76
28. Salvador-Carulla L, Mezzich JE (2012) Person-centred medicine and mental health. *Epidemiol Psychiatr Sci* 21: 31-7

29. Bourin M (1997) Animal models of anxiety: are they suitable for predicting drug action in humans? *Pol J Pharmacol.* 49: 79-84
30. Yonutas HM, Sullivan PG (2013) Mechanism of Action of PPAR Agonists in CNS Injury. *Curr Drug Targets* 14(7): 733-42

## Introduction

L'histoire des neurosciences est intimement liée à celle de l'autisme. C'est en effet l'essor des recherches dans le champ des neurosciences qui a profondément modifié les concepts théoriques sur lesquels était fondée la conception physiopathologique de l'autisme. L'identification de l'autisme est récente et s'est au départ appuyée sur les connaissances cliniques du champ de la psychiatrie adulte. Léo Kanner en 1943 [1] a ainsi isolé un nouveau cadre nosographique à partir de l'observation d'une sémiologie qui se distinguait de la sémiologie schizophrénique et de l'idiotie mais qui entraînait cependant de graves troubles de la relation sociale tels que ceux observés dans le repli autistique du patient schizophrène. Si le terme de déficit inné, biologique avait pourtant été avancé dès 1943 par Kanner, l'absence d'outils d'explorations et par conséquent de compréhension des mécanismes complexes du développement et du fonctionnement cérébral, expliquent en partie la mise en avant pendant quelques décennies de modèles théoriques basés sur des conceptions psycho-dynamiques.

Depuis 30 ans maintenant, les premières données d'imagerie cérébrale ont ouvert le champ de nouvelles conceptions et il est maintenant largement admis que l'autisme est un trouble précoce du développement et du fonctionnement cérébral. Ce trouble de la mise en place de la cyto-architecture cérébrale et, ce qui en découle, du fonctionnement des réseaux neuronaux va se traduire cliniquement dès la petite enfance par un trouble de la communication, des interactions et un déficit de l'imagination sociale.

La revue Nature a consacré en 2012 un dossier spécial sur les recherches dans l'autisme [2]. Entre 1980 et 2000 le nombre d'articles publiés par an a été multiplié par 12 avec actuellement plus de 3000 articles scientifiques publiés dans les revues internationales par an. De façon intéressante la revue souligne l'aug-

### **F. Bonnet-Brilhault** (✉), **M. Gomot**

Université François-Rabelais de Tours,  
Inserm, imagerie et cerveau,  
UMR U930, CHRU de Tours, Centre universi-  
taire de pédopsychiatrie, Tours.  
frederique.brilhault@univ-tours.fr

### **F. Laumonnier**

Université François-Rabelais de Tours,  
Inserm, Imagerie et Cerveau,  
UMR U930, CHRU de Tours,  
Service de génétique, Tours.

mentation parallèle de la prévalence de l'autisme ou plus généralement des troubles envahissant du développement. Cette prévalence est en effet passée de 4 à 5 pour 10 000 en 1990 à 1 sur 150 en 2009. L'élargissement des critères nosographiques avec notamment la notion de Troubles du Spectre Autistique en est la cause principale associée aux améliorations des procédures et des organisations des structures de soins. On ne peut cependant éliminer qu'au sein de cette augmentation de prévalence se retrouve une part minimale d'une réelle augmentation de cas liée possiblement à la survenue plus fréquente de néomutations.

L'ensemble des recherches évoquées précédemment a donné lieu à une somme de connaissances importante mais aucun modèle explicatif global ne peut expliquer actuellement l'ensemble de la sémiologie observée même pour un seul patient. Se rajoute à cela une grande hétérogénéité clinique rappelée dans la notion de troubles du spectre autistique et qui rend compte de la difficulté à établir une compréhension physiopathologique sur un modèle unique.

Ces données peuvent être cependant regroupées en hypothèses psychophysiologiques qui permettent d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'autisme depuis l'évaluation quantifiée de la sémiologie clinique à l'exploration des particularités cérébrales structurelles et fonctionnelles. Par ailleurs, actuellement aucune exploration complémentaire ne permet de confirmer ou infirmer une hypothèse diagnostique d'autisme. Cependant certaines explorations issues de la recherche ont pu être transférées dans le champ du diagnostic pour préciser notamment les particularités du fonctionnement cérébral ou les facteurs génétiques associés.

---

## **L'apport des neurosciences dans le domaine clinique : les évaluations quantifiées du comportement**

Les premières avancées qu'il faut souligner dans le champ des neurosciences appliquées à l'autisme et qui ont eu jusqu'à présent de réelles retombées cliniques sont les évaluations quantifiées du comportement. En effet depuis maintenant plusieurs décennies des outils psychométriques ont été développés pour permettre une caractérisation et une quantification de la sémiologie clinique. De très nombreuses échelles évaluent ainsi soit l'ensemble de la sémiologie sur les trois dimensions (trouble des interactions sociales, trouble de la communication, comportements répétés et intérêts restreints) telles que l'ECA échelle des comportements autistiques [3], l'ADOS *Autism Diagnosis Schedule Observation* [4], mais également dans des dimensions plus spécifiques (échelle des comportements répétés et restreints, EC2R) [5]. Ces différents outils ont nécessité des évaluations rigoureuses basées sur les données de la recherche en psychométrie

et ont permis aux différentes communautés médicales et scientifiques à travers le monde de comparer les résultats obtenus à partir de recherches menées dans des équipes différentes. Ces outils sont ainsi pour certains reconnus comme le *Gold Standard* de la procédure diagnostique et sont listés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé pour le diagnostic des enfants et des adultes avec autisme [6-8].

---

## **L'apport des neurosciences dans le domaine de la compréhension de la physiopathologie : le modèle neurodéveloppemental**

Les données issues des neurosciences ont particulièrement investi ce champ de la physiopathologie et ont permis d'identifier que l'autisme, et de façon générale les troubles envahissant du développement, sont des troubles d'origine neurodéveloppementale c'est-à-dire qu'une ou plusieurs étapes du développement cérébral sont perturbées. Par opposition il ne s'agit pas d'un trouble neurodégénératif qui correspond à la perte progressive de cellules neuronales déjà en place. Les différentes étapes du développement cérébral sont au nombre de 9 : neurogenèse, migration, différenciation, croissance axonale, croissance dendritique, synaptogenèse, sélection synaptique, apoptose (mort cellulaire programmée). Toutes ces étapes sont candidates dans la physiopathologie de l'autisme mais un intérêt particulier est porté sur le développement et le maintien des connections synaptiques de même que sur la connectivité anatomique et fonctionnelle. Ainsi, les données biologiques au sens large incluant les données génétiques, métabolomiques, les données d'imagerie structurelle et fonctionnelle ont permis non seulement de valider ce modèle neurodéveloppemental mais également de modéliser les dysfonctionnements cérébraux sous forme d'hypothèses psychophysiologiques.

---

## **Données biologiques**

### **L'autisme : Le trouble psychiatrique au plus fort poids génétique**

La contribution de facteurs génétiques dans la physiopathologie de l'autisme et des troubles envahissants du développement a été suggérée dès les années 1980, à travers différentes études épidémiologiques portant sur des cohortes de familles et des groupes de jumeaux. Depuis une vingtaine d'années, le développement des techniques d'analyse du génome humain a permis de démontrer

l'implication forte dans l'autisme de facteurs génétiques et de caractériser un nombre important de gènes et de régions génomiques candidates [9].

Actuellement, les stratégies d'analyse du génome humain dans l'autisme et plus largement les troubles neurodéveloppementaux, portent d'une part, sur la recherche de microremaniements génomiques, par la technologie des puces à ADN, et d'autre part, sur le séquençage de plusieurs centaines de gènes, voire l'exome complet (l'ensemble de tous les gènes), autrement appelé séquençage « haut-débit ». Les micropuces à ADN (CGH-*array*) permettent de rechercher la présence de remaniements génomiques (délétions, duplications) également appelés CNV (*Copy Number Variant*) potentiellement associés à l'autisme. Cette technique permet d'analyser en une seule fois le génome d'un patient. Le séquençage à haut débit permet à partir de l'ADN d'un patient de récupérer (ou capturer) et de séquencer les exons des gènes d'intérêt, voire l'exome complet (soit environ 20 000 gènes).

Ces stratégies ont permis de caractériser des mutations de nombreux gènes soit par des anomalies du nombre de copies (délétions, duplications) soit par des altérations de leur expression ou de leur séquence codante [10, 11]. Au moins 100 gènes ont été caractérisés à ce jour, dont une large majorité est également retrouvée dans d'autres atteintes neurodéveloppementales comme la déficience intellectuelle et la schizophrénie (Laumonier *et al.* [12], sous presse). L'autisme est par conséquent génétiquement très hétérogène.

Différents modes de transmission sont également suggérés : d'une part, un modèle dit polygénique selon lequel de nombreux variants retrouvés dans la population générale (variants communs), chacun ayant un impact faible à modéré, interagissent ensemble pour causer le trouble. Ces variations génétiques augmentent la susceptibilité à l'autisme mais chacune prise de manière isolée n'est pas suffisante pour être causale [13]. Un second modèle génétique repose sur l'hypothèse de la survenue de mutations *de novo* à effet majeur, et semble être prédominant dans l'étiologie génétique de l'autisme. En effet, l'utilisation des techniques de criblage global du génome a permis d'augmenter de façon importante le nombre de nouveaux gènes affectés par des mutations *de novo*, qu'elles soient ponctuelles ou qu'elles impliquent des microréarrangements génomiques [10-12].

De manière intéressante, l'analyse des protéines candidates indique que des voies physiopathologiques sont particulièrement ciblées dans l'autisme, en particulier la structure et la fonction de la synapse excitatrice glutamatergique [13]. Il apparaît essentiel que la recherche des gènes et la compréhension des mécanismes physiopathologiques associés constituent pour les prochaines années un enjeu important pour l'identification de marqueurs biologiques et surtout pour la mise en place de ces outils d'analyse génétique dans l'aide au dépistage et au diagnostic précoce [14].

---

## Données structurelles.

### Pattern particulier de croissance cérébrale

Un des résultats les plus robustes et les plus répliqués dans le domaine de la neuro-anatomie de l'autisme est que le volume cérébral des patients autistes est en moyenne plus important que la moyenne [15]. Par ailleurs, 20 % des patients présentent une macrocéphalie, contre 2% dans la population générale lorsque la macrocéphalie est définie par un périmètre crânien supérieur au 98<sup>e</sup> percentile. Des études portant sur le volume cérébral à partir de la mesure du périmètre crânien, d'imagerie anatomique (IRM) et d'analyse anatomopathologique ont mis en avant la notion d'un pattern particulier de croissance cérébrale avec une accélération de la croissance au cours des 2 premières années de vie, puis un ralentissement de cette croissance cérébrale [16]. Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces processus ne sont pas encore compris, de même que leur chronologie précise. Les données portant sur le périmètre crânien à la naissance sont contradictoires avec des études retrouvant une augmentation, une diminution mais globalement la majorité des études retrouvent actuellement à la naissance un périmètre crânien dans la moyenne. Les études d'imagerie anatomique impliquent la substance blanche et la substance grise mais avec plusieurs travaux insistant sur le rôle des fibres blanches radiaires [17, 18]. Cette augmentation de volume a été retrouvée selon les études au niveau du cervelet et des différents lobes cérébraux. Des études sont ainsi en faveur d'un gradient antéro-postérieur [17] alors que d'autres retrouvent une augmentation significative du volume cérébral au niveau temporal, pariétal et occipital mais non au niveau frontal [19].

### Autres données d'imagerie structurelle

Actuellement aucune donnée d'imagerie anatomique n'est spécifique de l'autisme et ne peut confirmer ou infirmer un diagnostic d'autisme. La réalisation d'une IRM cérébrale n'est pas obligatoire mais elle est tout à fait pertinente au sein d'un bilan pluridisciplinaire complet. Par ailleurs, elle est indiquée pour éliminer une pathologie associée telle qu'une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une neurofibromatose.

En dehors du champ des pathologies neurologiques associées, les premières données d'imagerie structurelle publiées en 1985 [20] ont mis en évidence une hypoplasie des lobules VI et VII du cervelet. Ces résultats, renforcés par la suite par les études anatomopathologiques, ont été confirmés par une méta-analyse en 2008 [21] renforçant le rôle du cervelet au delà des coordinations motrices mais également dans le traitement cognitif et social des informations. Les par-

10 ticularités structurelles des lobes temporaux ont également été retrouvées avec plus particulièrement le sillon temporal supérieur avec une réduction du volume de substance grise en VBM, de façon bilatérale ou unilatérale en comparaison à des groupes contrôles [22]. Ces données, tout comme celles obtenues dans la région occipito-temporale mettent en avant des zones cérébrales carrefours des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement des informations sociales telles que la voix humaine ou les visages [23].

Par ailleurs, l'étude rétrospective des IRM anatomiques de 77 enfants avec autisme révélait une prévalence d'anomalies de la substance blanche chez 77 % de ces enfants avec, par exemple, une dilatation des espaces de Virshow-Robin [24]. Bien que non-spécifiques, ces anomalies peuvent indiquer des particularités du développement des réseaux neuronaux. Les études en imagerie par tenseur de diffusion ont par ailleurs montré une anisotropie réduite ou augmentée dans différentes régions allant dans le sens d'une hyperconnectivité locale au dépend de la connectivité dite longue distance [23] et sont mises en lien avec les données d'imagerie fonctionnelle.

---

## Données d'imagerie fonctionnelles : le cerveau au repos

Parallèlement aux données anatomiques structurelles et à cette notion de connectivité anatomique, la caractérisation de l'état d'activation cérébrale au repos (non engagé dans une tâche) permet de mettre en évidence un premier niveau de retentissement fonctionnel du trouble neurodéveloppemental cyto-architectural. Les études encore peu nombreuses évaluant l'activité au repos (*resting state activity*) dans l'autisme apportent des résultats variables en fonction des protocoles mais mettent globalement en avant des particularités avec une hyper ou une hypoconnectivité notamment interhémisphérique et au niveau de régions corticales telles que le cortex cingulaire postérieur ou l'insula [25].

## Données d'imagerie fonctionnelles et hypothèses psychophysiologiques : particularités du cerveau en action

Sur un plan psychophysiologique plusieurs hypothèses sont actuellement avancées, non-exclusives les unes des autres, certaines présentant même des concepts communs, pour expliquer les dysfonctionnements neuronaux à la base des troubles des comportements observés. Les troubles de la communication sociale et le déficit d'imagination sociale caractéristiques de l'autisme pourraient ainsi à un niveau psychophysiologique être expliqués par :

## Trouble de la perception sensorielle uni ou multimodale : des stimuli élémentaires à la perception sociale

Les particularités sensorielles (hyper et hyposensibilité, distorsion, coupures/extinction) observées dans toutes les modalités mais également les particularités du fonctionnement social seraient mises en relation avec une altération du traitement perceptif de l'ensemble des stimuli auditifs et visuels et en particulier de ceux à contenu social tels que la voix ou les visages [26]. Les données d'imagerie fonctionnelle et électrophysiologique ont ainsi mis en évidence des particularités du fonctionnement des systèmes sensoriels. Cependant et notamment sur le plan auditif des patterns d'activation particuliers sont retrouvés avec l'utilisation de stimuli élémentaires (type tones) sans contenu social. Une hyperactivité temporelle gauche a ainsi été décrite par les premières études électrophysiologiques et développée ensuite dans les études d'imagerie [27, 28]. Un intérêt croissant pour une zone temporelle précise (le sillon temporel supérieur) s'est développé ces dernières années avec l'hypothèse que cette zone répondrait spécifiquement à la voix humaine [29]. Les avancées dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle et les études suivantes ont permis de mettre en évidence plutôt un réseau d'activation de différentes aires cérébrales. Sur le plan visuel des particularités du traitement visuel et du traitement multimodal de type auditivo-visuel ont également été rapportées. Les stimuli visuels à contenu sociaux tels les visages ont été largement étudiés et des études montrent ainsi une hypo-activation du gyrus fusiforme lors de la visualisation de visage chez les personnes avec autisme [30]. Cependant la littérature très riche sur le sujet met également en avant des résultats hétérogènes reflétant la variété des protocoles et des populations étudiées.

D'autres études ont porté sur l'analyse des réponses cérébrales à des stimulations simples (auditives et visuelles) mais au sein d'un paradigme de type *oddball* permettant d'étudier la réponse à des changements perçus dans l'environnement avec des indices de type MMN *Mismatch Negativity*. De façon très intéressante les enfants et adultes avec autisme présentent une activation cérébrale particulière à la perception de ces changements sensoriels et ce quelle que soit la modalité sensorielle [31, 32]. Par ailleurs, cette réactivité au changement pour des stimuli très élémentaires auditifs est corrélée à la sévérité des comportements évaluée par l'item « intolérance au changement » de l'échelle des comportements autistique (ECA).

Enfin parallèlement au traitement sensoriel cortical, des particularités du comportement oculaire (regard circulaire, absence de focalisation sur la zone des yeux, absence de stratégie tenant compte de la dominance oculaire) ont été explorées grâce au système de suivi du regard (*eye tracking system*) [33]. Le défaut de capture des informations socialement pertinentes pourrait ainsi être une étape supplémentaire perturbée dans le traitement des informations sensorielles.

### « Déficit de la cohérence centrale » et « défaut de connectivité »

Un traitement atypique des stimuli visuels et auditifs serait impliqué, favorisant le traitement local aux dépens d'un traitement plus global qui permet l'intégration des différents éléments en un tout cohérent. Plutôt que de véritables déficits sensoriels, ces particularités du traitement de l'information refléteraient un style cognitif particulier [34]. Cette hypothèse peut être mise en relation avec les anomalies de la connectivité cérébrale, sur un plan anatomique et fonctionnel, définies par un défaut de connectivité à longue distance au profit d'une hyperconnectivité locale. Les domaines atteints dans l'autisme (communication, socialisation, intérêts) supposent une intégration rapide de différentes informations en provenance d'aires cérébrales éloignées les unes des autres. Ce type d'intégration peut être facilement perturbé par des dysfonctionnements mineurs mais diffus de la neurotransmission, par exemple au niveau synaptique.

### Déficit de « la théorie de l'esprit » et « cerveau social »

Un déficit dans la capacité spécifique à attribuer des états mentaux à soi et aux autres définie par la « théorie de l'esprit » serait en cause [35]. Sur le plan physiologique le « cerveau social » correspond aux réseaux neuronaux spécialisés dans le traitement et l'intégration des informations sensorielles liées à l'apparence, au comportement et aux intentions d'autrui. Bien qu'un ensemble varié de régions puisse être impliqué, certaines aires telles que le sillon temporal supérieur, le gyrus fusiforme et le cortex orbitofrontal sont plus particulièrement dévolues au traitement des stimuli sociaux [36]. Un défaut de fonctionnement de ce cerveau social serait ainsi en cause. Des particularités du système des « neurones miroirs », activé lors de la perception d'un mouvement signifiant, peuvent également être mises en lien avec ces déficits de traitement des stimuli sociaux [37]. Parmi les différentes études d'imagerie une étude en DTI (*diffusion tensor imaging*) montre ainsi une réduction du degré d'anisotropie au niveau de la substance blanche adjacente au cortex préfrontal, au gyrus cingulaire antérieur ainsi qu'au sillon temporal supérieur suggérant des perturbations des tractus de fibres blanches au niveau des régions impliquées dans le traitement des informations à contenu social [38].

### Trouble des fonctions exécutives et cortex préfrontal

Les fonctions exécutives recouvrent l'ensemble des processus dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet aux exigences et fluctuations soudaines de l'environnement et, en particulier, aux situations nouvelles. Au sein des processus d'inhibition, de flexibilité, de générativité (production spontanée d'un nouveau comportement dans une situation nouvelle), de planification, la flexibilité serait la plus altérée [39]. Les déficits des fonctions exécutives mis en évidence chez les jeunes adolescents et les adultes autistes répondraient chez le jeune enfant à des patterns de développement plus complexes compte-tenu

de l'aspect tardif de la maturation de ces processus [40]. Plusieurs études réalisées en neuro-imagerie se sont intéressées aux régions cérébrales impliquées dans les troubles des fonctions exécutives observés dans l'autisme. Lors d'une tâche d'inhibition motrice, Schmitz *et al.* [41] ont rapporté une hyperactivation du gyrus orbito-frontal et du gyrus frontal inférieur gauche. Des études en connectivité fonctionnelle mettent par ailleurs en avant le contrôle cognitif exercé par le cortex cingulaire antérieur sur le contrôle moteur et le possible défaut de régulation de ce type dans le défaut d'inhibition et la physiopathologie des comportements répétés et restreints [42]. Des résultats contradictoires ont pu être rapportés lors de tâches de flexibilité cognitive, avec une hyper ou une hypoactivation des lobes pariétaux, et pour certains des régions frontales et striatales [43].

### **Empathizing- systemizing et extreme male brain theory**

Cette théorie fait référence à des phénotypes cognitifs et émotionnels caractérisant la population normale [44]. Le phénotype *empathizing* (plus fréquent chez les femmes) correspond à la capacité à attribuer des états mentaux à autrui et à avoir une réaction émotionnelle appropriée alors que le phénotype *systemizing* (plus fréquent chez les hommes) décrit la capacité à comprendre et à prédire le comportement de systèmes tels que les systèmes abstraits, techniques ou biologiques. Un déficit du premier type associé dans certains cas à un hyperfonctionnement du second expliquerait le phénotype comportemental de certains sujets avec autisme [44]. Cette hypothèse est mise en relation avec l'*Extreme male brain theory* selon laquelle les autistes fonctionneraient essentiellement selon le type *systemizing* dépendant de l'imprégnation hormonale en testostérone [45].

---

## **L'apport des neurosciences dans le domaine thérapeutique.**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapeutiques curatives de l'autisme. Cependant une prise en charge adaptée aux types de troubles présentés par l'enfant et débutée précocement pourra lui permettre de développer au mieux ses capacités de communication et de socialisation [46]. La précocité d'une prise en charge adaptée est en effet un des facteurs pronostics de l'évolution d'un enfant avec autisme parallèlement à l'absence de retard mental et au développement d'un langage oral fonctionnel [47, 48]. Les bases physiopathologiques de type neurodéveloppemental des troubles du spectre autistique expliquent l'importance de la précocité de la mise en place des soins et de la rééducation. Les phases précoces du développement sont en effet caractérisées par une forte plasticité cérébrale qui va faciliter l'efficacité des rééducations et des soins mis en place.

Compte-tenu de l'hétérogénéité clinique des troubles (qui renvoie à une probable hétérogénéité physiopathologique) le programme thérapeutique doit être défini pour chaque sujet et au plus près des avancées scientifiques dans le domaine. Il existe en effet différents types d'interventions, de thérapies et de rééducations qui peuvent être proposées et le choix de celles-ci va se faire notamment en fonction du degré de sévérité d'autisme, du degré de retard éventuellement associé, du niveau de langage oral, de la nature de la sémiologie au premier plan à un temps donné de l'évolution.

Parmi les différentes interventions et rééducations qui peuvent être proposées, on distingue d'une part les programmes (ou interventions) comportementaux ou développementaux, ayant pour but le développement et l'acquisition de compétences sociales et de communication mais aussi pour certaines des apprentissages précis [49] et d'autre part les thérapies et rééducations ayant une approche spécifique de type orthophonie, psychomotricité, psychothérapie. Les interventions dites comportementales et développementales ont eu pour mérite de mettre en avant la possibilité d'une rééducation du trouble de la communication et des interactions sociales présents chez ces enfants. Elles ont en commun l'idée que en conditions aménagées (à domicile ou en structure), avec des séances répétées (individuelle ou en groupe) il est possible d'aider l'enfant à développer ses capacités de communication et d'interaction. Elles sont basées sur des approches de type comportemental (ABA pour *Applied Behavior Analysis* et utilisent le principe d'apprentissage opérant avec renforcement positif dans le but d'analyser et de modifier les comportements) ou de type développemental. La thérapie d'échange et de développement a ainsi pour but, lors de séances de jeu où le plaisir partagé est recherché, de développer au cours du temps les fonctions (imitation, attention, perception) à la base du développement d'une communication.

Il existe actuellement une liste croissante de programmes ou approches psycho-éducatives. Au quotidien et dans la plupart des centres ces programmes sont adaptés en fonction des pratiques et en fonction des enfants. Ils sont des outils de la prise en charge psycho-éducative et de la rééducation de la communication mais ne sont pas une finalité en soi. Il n'y a d'ailleurs pas d'étude apportant la preuve d'une efficacité supérieure d'un programme spécifique par rapport à un autre. Aux États-Unis le rapport du Comité sur les interventions éducatives organisé au sein du National Research Council et publié en 2001 a ainsi souligné l'importance du choix individuel d'un type d'intervention adapté à la personne avec autisme.

Parallèlement les recherches se poursuivent dans le domaine pharmacologique. Là encore aucune thérapeutique n'est actuellement validée comme thérapeutique de routine des symptômes du noyau de l'autisme. Différentes classes de psychotropes sont utilisées dans l'autisme notamment les antipsychotiques sur la sémiologie comportementale non-spécifique. Un accord récent de la *Food and*

*Drug Administration* a été accordé à l'un d'entre eux (aripiprazole) aux États-Unis pour les troubles de la régulation émotionnelle chez les enfants de plus de 6 ans avec trouble envahissant du développement. Deux études concernant des molécules spécifiques ont par ailleurs été récemment publiées. Ces études portent sur de très petites séries mais elles mettent en évidence des effets qui semblent plus spécifiques sur les troubles autistiques. Un effet a ainsi été rapporté avec le bumétanide, diurétique inhibiteur spécifique des transporteurs NKCC1 ayant pour effet de réduire la concentration de Chlore intracellulaire et par conséquent modifiant l'activité GABAergique qui devient ainsi inhibitrice [50]. Une étude portant sur des patients présentant un autisme de type Asperger a par ailleurs mis en évidence un effet bénéfique sur les capacités de socialisation, en situation expérimentale, de l'ocytocine hormone impliquée dans les interrelations mère/bébé [51]. Ces études nécessitent d'être répliquées dans de larges populations et contre placebo pour être validées comme de nouvelles thérapeutiques de l'autisme. Enfin après des premières études chez l'animal un essai clinique a débuté chez des patients porteurs du syndrome de l'X fragile, syndrome dans lequel des troubles autistiques sont fréquemment retrouvés. La molécule utilisée est un antagoniste spécifique des récepteurs au glutamate de type mGluR5 qui permet d'atténuer l'hyperexcitabilité de la voie du glutamate démontrée dans le modèle souris du syndrome de l'X fragile. Les premières données chez l'Homme mettent en évidence une réduction des troubles du comportement notamment des comportements répétitifs [52].

---

## Références

1. Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2: 217-50
2. *Nature* (2012) Vol 491: Issue n° 7422
3. Barthélémy C, Roux S, Adrien JL *et al.* (1997) Validation of the revised behavior summarized evaluation scale (BSE-R). *Journal of autism and developmental disorders* 27 2: 139-53
4. Lord C, Risi S, Lambrecht L *et al.* (2000) The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 30: 205-23
5. Bourreau Y, Roux S, Gomot M *et al.* (2009) Validation of the repetitive and restricted behaviour scale (RRB scale) in autism spectrum disorders. *European child and adolescent psychiatry* 18 11: 675-82

6. Haute Autorité de Santé (2010) Autisme et autres troubles envahissants du développement. État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))
7. Haute Autorité de Santé, ANESM (2012) Recommandations de bonne pratique. Autisme et autres TED. Interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis, Haute Autorité de Santé
8. Haute Autorité de Santé (2011) Autisme et autres troubles envahissants du développement : diagnostic et intervention chez l'adulte. Saint-Denis, Haute Autorité de santé
9. Betancur C (2011) Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain res* 1380 :42-77
10. O'Roak BJ, Vives L, Fu W, *et al.* (2012) Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338 6114: 1619-22
11. Murdoch JD, State MW (2013) Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders. *Curr Opin Genet Dev* 23 3: 310-5
12. Laumonnier F, Nguyen LS, Jolly *et al.* (2014) UPF3B Gene and Nonsense-Mediated mRNA Decay in Autism Spectrum Disorders. In: Patel VB *et al.* *The Comprehensive Guide to Autism*. Springer Science+Business Media New York, in press
13. Geschwind DH (2011) Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 15 9: 409-16
14. Bonnet-Brilhault F (2011) Genotype/phenotype correlation in autism: genetic models and phenotypic characterization. *Encéphale* 37 1: 68-74
15. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP (2004) The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol* 17: 489-96
16. Redcay E, Courchesne E (2008) When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 58: 1-9
17. Carper RA, Moses P, Tighe ZD, Courchesne E (2005) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 16: 1038-51
18. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N *et al.* (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann neurol* 55: 530-40
19. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N (1996) Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 530-6

20. Bauman M, Kemper TL (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 35 6: 866-74
21. Stanfield AC, McIntosh M, Spencer MD *et al.* (2008) Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur psychiatry* 23: 289-99
22. Boddaert N, Chabane N, Gervais H *et al.* (2004) Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage* 23: 364-9
23. Lauvin MA, Martineau J, Destrieux C *et al.* (2012) Functional morphological imaging of autism spectrum disorders: Current position and theories proposed. *Diagnostic and interventional imaging* 93: 139-47
24. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A *et al.* (2009) MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One* 4: e4415
25. DiMartino A, Yan CG, Li Q *et al.* (2013) The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2013.78 [Epub ahead of rint].
26. Iarocci G, McDonauld J (2006) Sensory integration and the perceptual experience of persons with autism. *J Autism Dev Disord* 36: 1-14
27. Bruneau N, Roux S, Adrien JL, Barthélémy C (1999) Auditory associative cortex dysfunction in children with autism: evidence from late auditory evoked potentials (N1 wave-T complex). *Clin Neurophysiol* 110: 1927-34
28. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P *et al.* (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry* 157: 1988-93
29. Gervais H, Belin P, Boddaert N *et al.* (2004) Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci* 7: 801-2
30. Dichter GS (2012) Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 14 3: 319-30
31. Gomot M, Giard MH, Adrien JL *et al.* (2002) Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology* 39 5: 577-84
32. Clery H, Bonnet-Brilhault F, Lenoir P *et al.* (2013) Atypical visual change processing in children with autism: An electrophysiological study. *Psychophysiology* 50: 240-52
33. Hernandez N, Metzger A, Magné R *et al.* (2009) Exploration of core features of a human face by healthy and autistic adults analyzed by visual scanning. *Neuropsychologia* 47: 1004-12
34. Happe F (1999) Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends Cogn Sci* 3: 216-22
35. Fritz U (2001) Mind blindness and the brain in autism. *Neuron* 32: 969-79

36. Adolph R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Rev Neurosc* 4: 165-78
37. Rizzolatti G, Fabbri-Destro M (2008) The mirror system and its role in social cognition. *Neurobiology* 18: 1-6
38. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V *et al.* (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55: 323-6
39. Hill EL (2004) Executive dysfunction in autism. *Trands Cogn Sci* 8: 26-32
40. Rosenthal M, Wallace GL, Lawson R *et al.* (2013) Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology* 27 1: 13-8
41. Schmitz N, Rubia K, Daly E *et al.* (2006) Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biological Psychiatry* 59 1: 7-16
42. Agam Y, Joseph M, Barton JJ, Manoach DS (2010) Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage* 52 1: 336-47
43. Shafritz KM, Dichter GS, Baranek GT *et al.* (2008) The neural circuitry mediating sifts in behavioural response and cognitive set in autism. *Biological Psychiatry* 63 10: 974-80
44. Baron-Cohen S (2009) Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. *Ann NY Acad Sci* 1156: 68-80
45. Chapman E, Baron-Cohen S, Auyeung B *et al.* (2006) Fetal testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the “reading the mind in the eyes” test. *Soc Neurosci* 1: 135-48
46. Bonnet-Brilhault F (2010). Managing an autistic child. *Rev Prat* 20 60(3): 385-8
47. American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities (2001a) The pediatrician’s role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/5/1221>
48. American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities (2001b, mai y) Technical report: The pediatrician’s role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorders in children. *Pédiatries* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/5/e85>
49. Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B *et al.* (2008) Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: A clinical systematic review. *PLoS One* 3, 11: e3755
50. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M *et al.* (2012) A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry* 2: e202

51. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, *et al.* (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 9: 4389-94
52. Jacquemont S, Curie A, Des Portes V *et al.* (2011) Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 5, 3 64: p64ral

M. BENOIT ET P. H. ROBERT

Le diagnostic et la démarche thérapeutique des affections psychiatriques, y compris celles qui sont largement déterminées par des facteurs organiques, reposent aujourd'hui en majorité sur des critères cliniques [1]. Cette caractéristique est propre à la psychiatrie et, si elle ne remet plus en cause la validité de ses conceptions, elle suscite la recherche de critères biologiques pertinents et objectifs. La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, autrefois rassemblées sous le label « démences », sont des affections neuropsychiatriques qui se manifestent par une clinique psychiatrique riche et qui concernent une proportion importante de la population générale après soixante ans. Elles constituent par conséquent un groupe de pathologies où la recherche de marqueurs biologiques valides est d'une utilité cruciale pour la recherche, mais aussi pour la pratique clinique.

---

## La maladie d'Alzheimer : un enjeu de santé publique et de recherche

Les démences de l'adulte sont un enjeu majeur de santé publique dans toutes les sociétés. La proportion de personnes de plus de 75 ans atteintes par ces maladies est estimée en France à au moins 13,2 % des hommes et 20,5 % des femmes, ces chiffres étant en constante augmentation [2]. Cependant, en l'absence de registre national ou d'indicateur sanitaire fiable, il n'est pas possible de donner des chiffres de prévalence et d'incidence précis de la maladie d'Alzheimer en France [3].

La maladie d'Alzheimer concernerait jusqu'à 70 % des cas de démences diagnostiquées. Elle est une maladie neuropathologique et son diagnostic de certitude

### M. Benoit (✉)

Clinique de Psychiatrie  
et de Psychologie Médicale  
Pôle des Neurosciences Cliniques  
Hôpital Pasteur  
30, voie Romaine – Nice  
benoit.m@chu-nice.fr

### P. H. Robert (✉)

Centre mémoire de Ressources et de Recherche  
Pôle de Gériatologie  
Hôpital de Cimiez  
Avenue Reine Victoria  
Nice  
robert.ph@chu-nice.fr

repose sur la mise en évidence de lésions histologiques caractéristiques, bien que non pathognomoniques. Par la grande fréquence de symptômes psychologiques et du comportement, en raison des perturbations de la vie psychique et de l'intégration sociale qu'elle engendre, elle est aussi une affection psychiatrique. Les données épidémiologiques sur la maladie sont variables pour plusieurs raisons :

- les critères cliniques du NINCDS-ADRDA de 1984, cliniques mais précis [4], sont appliqués irrégulièrement selon les lieux d'investigation ;
- le diagnostic est encore porté dans la plupart des cas aux stades modérément sévères ou sévères de l'affection. L'étude prospective française PAQUID, conduite en population générale, a montré que le diagnostic n'était porté que chez un patient sur deux, et d'autres pays ont produit des estimations similaires [3, 5] ;
- les marqueurs biologiques de la maladie ne sont pas utilisés en pratique clinique courante, ce qui est une source de non-diagnostic ;
- les faux diagnostics, démontrés d'après des études autopsiques, sont largement imputables aux critères employés. La spécificité des critères cliniques ne dépasse pas 80 % [6]. Ce problème est aussi attribuable à la faible spécificité des lésions histologiques qui peuvent être rencontrées dans une proportion de sujets non diagnostiqués cliniquement [7].

L'impact personnel et sociétal de cette affection, qui va croissant avec le vieillissement de la population, rend nécessaire l'utilisation de critères fiables utilisables *in vivo*. Pourtant, le diagnostic et la surveillance de l'évolution reposent à ce jour sur des paramètres cliniques et fonctionnels, ce qui pose plusieurs types de problèmes. En premier, la sensibilité et la spécificité des marqueurs cliniques ont été évalués respectivement à 81 % et 70 % [8], ce qui est insuffisant pour affirmer avec certitude un diagnostic dont la certitude repose sur des examens histopathologiques réalisés *post mortem*. Ensuite, l'efficacité et la tolérance de traitements qui pourraient agir sur les processus physiopathologiques de la maladie ne peuvent pas être jugées que sur des critères cliniques. En effet, les relations entre les troubles cliniques et les désordres biologiques de la maladie sont insuffisamment connues ou trop variables pour déduire des effets biologiques des thérapeutiques. Enfin, la connaissance des mécanismes de la maladie ne peut s'enrichir que de l'usage de marqueurs plus spécifiques, mesurables de manière répétée au fur et à mesure de l'évolution spontanée ou sous traitement. Un biomarqueur devrait par définition répondre à certains de ces problèmes : « Une caractéristique mesurée avec objectivité et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, pathogéniques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [9]. Dans le domaine de pathologies neurodégénératives, la découverte et l'usage de biomarqueurs sont d'une

importance considérable, s'ils ont des caractéristiques retenues par le *National Institute of Aging* [10] :

- capacité à détecter une caractéristique neuropathologique fondamentale, aux différents stades de la maladie ;
- validation après autopsie ;
- haute sensibilité et spécificité ;
- reproductibilité et simplicité, caractère non-invasif, faible coût ;
- capacité à démontrer les effets bénéfiques d'une intervention thérapeutique – capacité à se substituer à un résultat clinique ?

Dans la maladie d'Alzheimer, les biomarqueurs pourraient donner des arguments objectifs à un diagnostic trop tardif qui repose en trop grande partie sur la clinique, avec tous les problèmes secondaires à des diagnostics incertains. Ils sont en outre utiles pour rechercher un effet « modificateur de la maladie » des thérapeutiques, alors qu'on ne dispose actuellement que de traitements qui ont démontré une action symptomatique. Ils pourraient ainsi se substituer à certains paramètres cliniques pour mesurer les résultats attendus d'une prise en charge, en permettant aussi de mieux affiner l'adéquation entre une thérapeutique donnée et des groupes spécifiques de patients répondeurs à cette thérapeutique (*surrogate markers*).

De manière pratique, on peut subdiviser les marqueurs de la maladie d'Alzheimer en deux groupes : ceux qui sont rattachables directement et assez spécifiquement au processus neuropathologique, et ceux moins spécifiques qui sont des conséquences du processus dégénératif.

---

## Conceptions physiopathologiques

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est encore mal connue, mais les examens autopsiques mettent en évidence deux types de lésions caractéristiques : des plaques séniles qui sont des agrégations de protéine  $\beta$ -amyloïde, et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) composées de protéine Tau hyperphosphorylée. On connaît assez bien le processus de constitution de ces lésions, et il est démontré que ces lésions sont déjà présentes aux stades précliniques de la maladie et de MCI (*Mild Cognitive Impairment*) [11].

## Constitution de plaques séniles de A $\beta$

Une protéine transmembranaire APP (*Amyloid Precursor Protein*) subit dans la normale un double clivage sous l'action d'une  $\alpha$ -sécrétase puis d'une  $\gamma$ -sécrétase, ce qui conduit à la libération d'un peptide court p4 soluble et atoxique

(fig. 1). Dans un processus anormal, le premier clivage de l'APP est réalisé par une  $\beta$ -sécrétase, ce qui résulte en la libération d'un peptide A $\beta$  de 40 ou 42 acides aminés (A $\beta$ 40 et A $\beta$ 42). Ces deux peptides neurotoxiques ont de surcroît la capacité de s'agréger en oligomères insolubles, puis en fibrilles qui constitueront les plaques séniles [12].

Si la grande majorité des formes de maladie d'Alzheimer sont sporadiques, il est décrit des formes familiales à déterminisme génétique, dans lesquelles une mutation à 4 du gène de l'apolipoprotéine E est associée à un risque très augmenté de production de peptide A $\beta$ .

### Dégénérescence neurofibrillaire

Les corps cellulaires des neurones dans les régions affectées font l'objet d'une accumulation de neurofibrilles constitués de protéine Tau hyperphosphorylée. Alors qu'un des rôles de la protéine Tau serait de stabiliser le cytosquelette du neurone, sa forme hyperphosphorylée perd cette capacité, ce qui conduit à une désorganisation de la structure de la cellule, favorisant sa dégénérescence.

---

## Marqueurs biologiques

### Marqueurs centraux

Dans les critères de la maladie, jusqu'aux années 1980, l'examen du LCR était orienté vers la recherche d'anomalies inflammatoires, infectieuses, ou dégénératives d'autres étiologies. La connaissance des deux lésions-clé histopathologiques de la maladie d'Alzheimer a ouvert le champ à une recherche abondante sur des marqueurs biologiques plus spécifiques depuis les années 1990 [13]. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) et ses marqueurs sont une voie d'accès privilégiée aux perturbations du système nerveux central. Les dosages dans le LCR des peptides A $\beta$ 40 et A $\beta$ 42 et/ou des protéines Tau ont reçu le plus d'attention. Les patients atteints de la maladie ont une diminution modérée à forte du taux de A $\beta$  par rapport aux sujets normaux, de même que les patients atteints de MCI et à haut risque de conversion en démence d'Alzheimer [14, 15]. Cette diminution est explicable par l'agrégation prévalente d'A $\beta$  en oligomères et en fibrilles, et par voie de conséquence sa moindre diffusion dans le LCR. Toutefois, une autre hypothèse est que les dosages immunologiques des monomères A $\beta$  révèlent des taux diminués par défaut de fixation des anticorps sur les oligomères de A $\beta$  [14].

Inversement, les concentrations de protéine Tau sont retrouvées augmentées dans les LCR des patients atteints de MA par rapport aux témoins sains. Cette

observation, qui est le reflet de la dégénérescence des neurones, n'est pas spécifique et a pu être observée dans des démences fronto-temporales, vasculaires ou dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux. L'augmentation des taux de formes hyperphosphorylées de la protéine Tau serait plus spécifique de la maladie d'Alzheimer [15].

Plus que le dosage indépendant de marqueurs du LCR, il a été établi que c'est la combinaison des dosages de A $\beta$ 42, Tau, phospho-Tau qui apporte les meilleures sensibilités et spécificités diagnostiques par rapport aux sujets âgés sains, supérieures à 83 %, de même que chez des patients atteints de MCI [16]. L'évolution dans les temps cliniques et précliniques de ces taux apporte des indications utiles à la compréhension du processus dégénératif. Ainsi, les concentrations de A $\beta$  décroissent au stade de MCI, jusqu'à 25 ans avant la phase clinique, alors que le taux de protéine Tau augmente dans un deuxième temps [17, 18]. Ce phénomène valide l'hypothèse selon laquelle le processus de dégénérescence s'exprime secondairement au processus amyloïde.

D'autres marqueurs centraux du processus amyloïde ont été testés. L'activité de l'enzyme clivant le précurseur APP sur son site  $\beta$  (BACE1) est significativement augmentée chez des patients atteints de la maladie ou à risque de conversion, ce qui pourrait être un marqueur précoce et proportionnel à l'évolution de la maladie, de surcroît associé au génotype E4 de l'ApoE [19]. Divers marqueurs de l'inflammation, dont TNF- $\alpha$ , interleukine-6, pourraient contribuer à une sensibilité diagnostique supérieure lorsque leur dosage est couplé à celui de la protéine Tau.

L'approche protéomique dans le LCR a aussi permis d'identifier d'autres cibles potentielles : chromogranine A, carnosinase I, YKL-40, NrCAM, calbindine, protéine visinine-like-1 (VILIP-1) [20]. Ainsi, la mesure du taux de VILIP-1, associée à celle des protéines A $\beta$  et Tau, permettrait d'affiner le diagnostic et le pronostic évolutif de l'affection [21]. Au-delà de la découverte du rôle de molécules individuelles qui se heurte à une grande variabilité, les recherches se portent actuellement sur l'apport de la combinaison de différents dosages dans le diagnostic et la prédiction du type d'évolution.

## Marqueurs des fluides périphériques

La recherche de marqueurs dans le sang, moins contraignante et plus éthique, offre des perspectives intéressantes. Elle s'est d'abord concentrée sur les taux plasmatiques de peptide A, d'accès plus facile. Si ce taux a été retrouvé plus fréquemment augmenté dans les formes familiales/génétiques de la maladie, une très grande variabilité a été constatée dans la plupart des formes sporadiques. Des hypothèses explicatives sont le manque de corrélation entre les taux plasmatiques et du LCR de A, mais aussi l'association de A à d'autres protéines du plasma, ce qui complique son dosage isolé [22]. L'hétérogénéité des résultats

11 plasmatiques selon les études peut être aussi expliquée par des méthodologies différentes ou par des profils métaboliques et pathologiques variables des individus testés [14]. Récemment, il a pu être néanmoins démontré dans une méta-analyse que les bas niveaux de ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 présentaient un risque de maladie d'Alzheimer augmenté de 60 % [23].

Diverses protéines de la neurotransmission, du métabolisme neuronal, de la transduction du signal sont des candidats potentiels au statut de biomarqueurs périphériques, mais les études n'ont pas permis de dégager à ce jour un profil suffisamment spécifique de la maladie, bien que d'autres cibles aient été récemment découvertes. À titre d'exemple, un taux plasmatique plus élevé de sphingomyélines, composant des membranes cellulaires, est associé à un déclin cognitif plus élevé chez des patients suivis longitudinalement, ce qui pourrait être un marqueur d'évolution aisément accessible [18].

De nombreux marqueurs plasmatiques non spécifiques comme des protéines impliquées dans l'inflammation, l'immunité ou le métabolisme lipidique ou glucidique ont été étudiés, mais les résultats sont contrastés selon les études et la spécificité des résultats reste à démontrer. Une approche récemment développée concerne la protéomique plasmatique, plusieurs équipes travaillant activement sur la mise en évidence de profils protéiques qui permettraient de différencier des patients atteints de maladie d'Alzheimer de sujets sains [20]. Certaines protéines, à l'instar de la clusterine, ne seraient pas de bons marqueurs diagnostiques, mais leur mesure longitudinale montre des variations corrélées à l'évolution de la maladie et qui pourraient être des conséquences de l'atteinte neuropathologique [24].

## Cellules périphériques

L'étude des marqueurs cellulaires périphériques est une voie d'exploration croissante. Dans les plaquettes, qui sont riches en APP et produisent du peptide A $\beta$ , il a été montré que le ratio entre deux isoformes de l'APP était diminué chez les patients atteints, de façon proportionnelle à la sévérité de l'atteinte cognitive [25]. Les activités de  $\alpha$ -sécrétase et de  $\beta$ -sécrétase seraient modifiées dans le même sens qu'au niveau cérébral dans la maladie [14].

D'autres études sur les taux d'APP ou les marqueurs du stress oxydatif des fibroblastes cutanés ont produit des résultats étayant des modèles animaux de la maladie, mais les résultats sont, à ce jour, insuffisants pour prôner une étude spécifique de ces cellules en clinique courante.

---

## Marqueurs radiologiques

Leur découverte est issue de la connaissance de certains mécanismes physiopathologiques de la maladie et des résultats des autopsies de patients chez lesquels un diagnostic clinique avait été porté.

## Marqueurs structuraux

L'imagerie cérébrale structurale est toujours utilisée dans le but premier d'écarter une cause neurologique autre que la MA : atteintes vasculaires focalisées ou diffuses, encéphalites, tumeurs. C'est l'apport de ces techniques pour le diagnostic positif et précoce qui retient actuellement le plus d'attention.

Le volume du cerveau diminue au cours de la maladie d'Alzheimer, et ce sont les régions temporales qui sont affectées précocement (hippocampe et cortex para-hippocampique, amygdale temporale, pôle du lobe temporal) [26]. Il apparaît que ce sont la mort neuronale et/ou la raréfaction des synapses, résultant des lésions intra- et extra-cytoplasmiques, qui sont responsables de l'atrophie corticale et sous-corticale. Les neurones des aires corticales associatives (notamment pariéto-temporo-occipitales) ou des voies cholinergiques sont atteints en priorité, parallèlement aux désordres cognitifs.

L'atrophie cortico-sous-corticale induite est aisément décelable au scanner ou à l'IRM, mais sa présence apporte une sensibilité diagnostique mauvaise si on la considère globalement. Si l'atrophie est plus marquée au niveau hippocampique dans la moitié des cas au stade léger de la maladie, sa spécificité y est estimée entre 70 et 80 % [27]. Il s'agit aujourd'hui d'un critère radiologique jugé fiable et aisément mesurable, qui peut permettre de distinguer les patients au stade de trouble cognitif léger (prédémence) qui sont susceptibles de développer la maladie jusqu'au stade de démence. Des méthodes automatisées de mesure des volumes spécifiques de l'hippocampe et d'autres régions sensibles (cortex entorhinal, carrefour temporo-pariétal, cortex cingulaire postérieur) ont permis d'accroître leur reproductibilité, et leur sensibilité diagnostique jusqu'à 85 % [28].

Une corrélation significative est établie entre l'atrophie des structures temporales internes et les déficits en mémoire épisodique, et la combinaison de ces deux critères avec l'âge a permis d'atteindre une sensibilité diagnostique de 96 % [29].

## Marqueurs fonctionnels

La baisse d'activité synaptique corrélée au degré d'atrophie induit une diminution de la perfusion régionale et de l'activité métabolique dans les régions atteintes. Les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle permettent de les

mesurer. La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) mesure les débits sanguins régionaux, de façon relative (traceurs au  $^{99m}\text{Tc}$ ) ou absolue ( $^{133}\text{Xe}$ ). Aisément accessible dans la plupart des centres, elle a comme limites une moins bonne mesure des débits dans les structures sous-corticales, ainsi qu'une résolution spatiale faible. La tomographie par émission de positons (TEP) utilise comme traceur le fluoro-desoxy-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG), avec une quantification et une résolution meilleure. Les anomalies les plus couramment mises en évidence par ces techniques sont un hypométabolisme des cortex temporo-pariétaux et cingulaire postérieur [30], qui va ensuite s'étendre aux autres régions corticales, notamment préfrontales, à l'exception des aires sensori-motrices primaires. La sensibilité diagnostique de la TEP a été estimée à près de 90 % [31], mais le coût et la faible accessibilité de cette technique l'écartent de la pratique courante et la réservent à la recherche.

La FDG-TEP a été aussi utilisée pour faire la distinction entre Maladie d'Alzheimer et démence à corps de Lewy, en utilisant comme région cible le cortex visuel associatif [32], mais aussi avec une démence vasculaire ou fronto-temporale. Il apparaît que cette technique pourrait augmenter la probabilité diagnostique au-delà de 90 %, en particulier si les scores de rappel mnésique différé sont aussi pris en compte [33].

## Marqueurs moléculaires

Des techniques récentes en PET permettent de mettre en évidence la présence et la répartition cérébrale régionale de matériel amyloïde, avec l'utilisation de ligands tels que PIB (*N*-methyl- [ $^{11}\text{C}$ ]2-(4*N*-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole) et FDDNP (2-(1-[6-[(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)](methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene)malononitrile) [34], mais d'autres marqueurs ont été récemment développés pour aider au diagnostic d'autres maladies dégénératives comme la Maladie de Parkinson ou la Démence à Corps de Lewy (tableau I). Il est possible dans une perspective de recherche de mettre en évidence les déficits de neurotransmission au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, en particulier celui du système cholinergique qui est un des plus affectés et justifie l'usage thérapeutique d'inhibiteurs de l'acétyl-choline-estérase. Ces méthodes de marquage sont très prometteuses pour sélectionner les individus à risque augmenté de développer une démence, ou pour prédire davantage les patients, avec un MCI, qui sont à haut risque de conversion en démence à court terme. Elles font face à des problèmes de faux diagnostics chez des sujets âgés sains ou atteints de certaines formes de dépression, et les études longitudinales en cours devraient permettre d'affiner leur spécificité. La faible disponibilité et le coût élevé des techniques d'imagerie fonctionnelle moléculaire les font réserver à la recherche ou à certaines situations cliniques non explorables par d'autres méthodes.

---

## Intégration des biomarqueurs à la démarche clinique

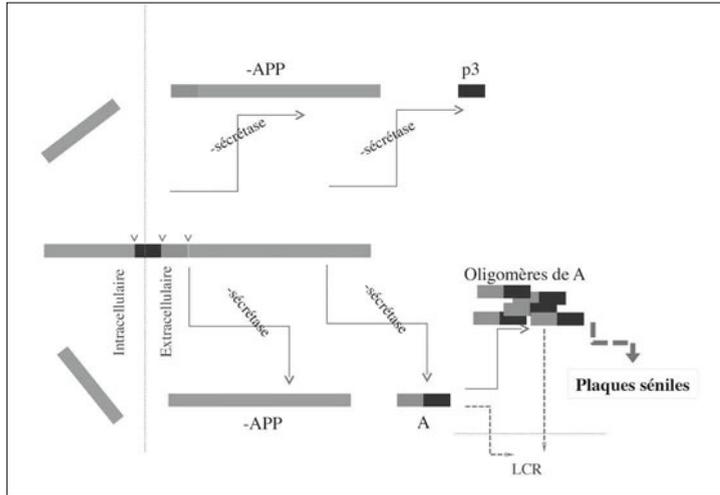
La connaissance des biomarqueurs et de leur évolution conjointement à celle de la clinique a contribué à améliorer la connaissance des processus évolutifs de la maladie d'Alzheimer, et à proposer un modèle multidimensionnel de l'affection (fig. 2). Alors que le diagnostic a longtemps reposé sur la clinique de la démence et sur ses preuves histopathologiques, les marqueurs biologiques et radiologiques ont considérablement modifié les perspectives. Il est enfin possible d'espérer porter le diagnostic *in vivo* à un stade préclinique, avec une bonne sensibilité, ce qui est crucial pour tester les potentialités curatives de nouveaux médicaments à un stade où les lésions histologiques sont encore modérées. À ce jour, des progrès diagnostiques ont été accomplis par la combinaison de critères cliniques (ex. déficit rappel épisodique) et de plusieurs types de biomarqueurs. Les nouveaux critères français de B. Dubois *et al.* [29] procèdent de cette démarche (tableau II) et il ne devrait plus être licite à terme de se dispenser de cette vision clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer, surtout aux stades débutants. Les nouveaux critères de démence du *National Institute of Aging* (NIA) ont aussi cette approche, bien que réservant la plupart des biomarqueurs au domaine de la recherche [10], et n'envisageant pas les stades prédéméntiels de la maladie alors qu'ils peuvent être les premiers bénéficiaires de ces avancées (tableau III).

L'utilisation des biomarqueurs concourt à modifier la vision même de la maladie qui est considérable comme une entité clinico-biologique où on ne devrait plus attendre l'émergence de déficits cognitifs ou fonctionnels sévères pour intervenir. L'application de cette démarche clinico-biologique à la pratique courante pose encore des problèmes :

- la validation de plusieurs marqueurs par de études prospectives longues doit être recherchée, de même que l'établissement de normes sur des populations contrôles ;
- la spécificité des marqueurs doit être améliorée, afin d'éviter des faux diagnostics préjudiciables sur le plan thérapeutique ou éthique. Les influences de l'âge, des comorbidités, des facteurs de personnalité ou de l'environnement doivent être précisés, car il s'agit de cofacteurs qui influencent l'évolution de la maladie ;
- Un diagnostic précoce appliqué à une majorité de patients pose encore aujourd'hui un problème éthique, en l'absence de traitements pouvant modifier le pronostic à long ou moyen terme ;
- Le rôle des biomarqueurs pour paramétrer et personnaliser les traitements disponibles est insuffisamment connu.

Bien que beaucoup d'études soient en cours ou à mener pour surmonter ces obstacles, l'association des marqueurs biologiques à la démarche clinique de la

maladie d'Alzheimer est un espoir majeur pour cette affection neuropsychiatrique très fréquente, mais dont la stigmatisation et le mauvais pronostic ont été longtemps des freins à une recherche intégrative.



**Fig. 1** – Voies évolutives de l'APP (*Amyloid Precursor Protein*). Dans la voie non amyloïdogène (partie supérieure), l'APP subit un clivage par une  $\beta$ -sécrétase, puis par une  $\gamma$ -sécrétase, produisant un fragment p3 soluble. Dans la voie amyloïdogène (partie inférieure), l'APP subit un clivage par une  $\beta$ -sécrétase, puis par une  $\gamma$ -sécrétase, produisant un peptide A $\beta$  non soluble qui s'agrège en oligomères, lesquels constituent les plaques séniles.

**Tableau I** – Traceurs utilisés en PET pour évaluer l'activité fonctionnelle, les processus neuropathologiques, et l'activité de neurotransmission dans les démences [35].

| Traceur                        | Cibles  |
|--------------------------------|---|
| [18 F]FDG                      | Activité fonctionnelle, consommation en glucose   |
| [11 C]PiB                      | Plaques amyloïdes                                 |
| [18 F]FDDNP                    | Protéine Tau                                      |
| [11 C]PK11195                  | Activation microgliale                            |
| [11C]MP4A, [11C]MP4P, [11C]PMP | Neurones cholinergiques, activité en ACh estérase |
| [11C]nicotine, [18F]A85380     | Neurones cholinergiques, récepteurs nicotiniques  |

| Traceur                                | Cibles  |
|--|---|
| [18 F]DOPA                             | Neurones dopaminergiques, dopa décarboxylase, et stockage vésiculaire |
| [11 C]DTBZ                             | Neurones dopaminergiques, transporteurs de la monoamine               |
| [11C]WAY-100635, [18F]MPPF             | Neurones sérotonergiques, récepteurs 5HT1A                            |
| [18F]/[11C]altanserin, [11C]MDL-100907 | Neurones sérotonergiques, récepteurs 5HT2A                            |

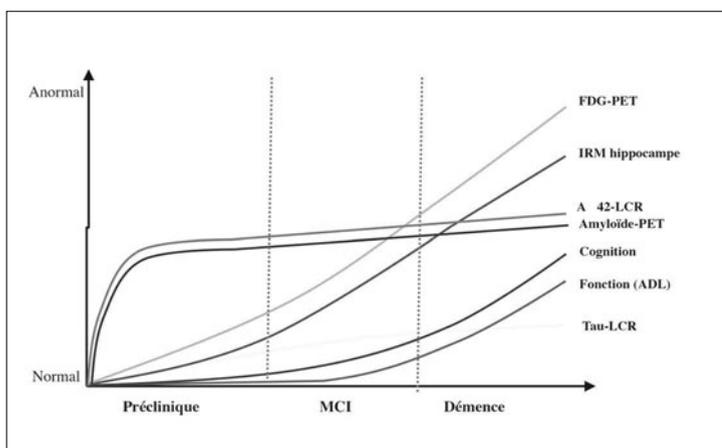


Fig. 2 – Modèle évolutif clinico-biologique de maladie d'Alzheimer (d'après [36]).

**Tableau II** – Critères français de maladie d'Alzheimer (d'après [29]).  
MA probable = A + une ou plusieurs caractéristiques en faveur B, C, D, ou E

| Critères diagnostiques majeurs  | Critères de confirmation  | Critères d'exclusion   | Critères pour MA certaine   |
|---|---|--|---|
| <p>A. Présence d'un déficit précoce et significatif en mémoire épisodique incluant :</p> <p>1. Un changement progressif et graduel des capacités mnésiques rapportées par les patients et les informant, de plus de six mois</p> <p>2. Preuve objective d'un déficit en mémoire épisodique lors des tests ; déficit de rappel ne s'améliorant pas avec l'indigage ou les tests de reconnaissance, après que l'encodage effectif ait été contrôlé au préalable</p> <p>3. Le déficit en mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres changements cognitifs à l'entrée dans la maladie ou avec son évolution</p> | <p>B. Présence d'atrophie du lobe temporal interne. Perte de volume de l'hippocampe, du cortex entorhinal, de l'amygdale à l'IRM, observée qualitativement ou quantitativement sur des régions d'intérêt (en comparaison à une population normée selon l'âge)</p> <p>C. Biomarqueurs anormaux dans le LCR : Baisse de A<math>\beta</math>1-42, augmentation de tau total, ou phospho-tau augmentée, ou combinaison des trois</p> <p>D. Pattern spécifique en imagerie fonctionnelle par PET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction du métabolisme en glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales</li> <li>• Autres ligands bien validés ou émergents comme Pittsburgh-B ou FDDNPE. Mutation autosomique dominante pour MA prouvée dans la famille proche</li> </ul> | <p><b>Histoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Début soudain</li> <li>• Survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles du comportement</li> </ul> <p><b>Traits cliniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes neurologiques focaux incluant hémiparésis, troubles sensoriels, déficits du champ visuel</li> <li>• Signes extrapyramidaux précoces</li> </ul> <p><b>Autres troubles médicaux suffisamment sévères pour rendre compte des symptômes mnésiques et rattachés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Démence non-MA</li> <li>• Dépression majeure</li> <li>• Affection cérébro-vasculaire</li> <li>• Anomalies toxiques et métaboliques, requérant explorations spécifiques</li> <li>• Anomalies en IRM-FLAIR ou T2 dans le lobe temporal interne compatibles avec atteintes infectieuses ou vasculaires</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preuve à la fois clinique et histopathologique de la maladie (Biopsie cérébrale ou autopsie), comme requise par les critères NIA-Reagan de diagnostic <i>post mortem</i> de MA ; les critères doivent être présents ensemble</li> <li>• Preuve à la fois clinique et génétique de MA (mutation sur chromosome 1, 14, ou 21) ; les critères doivent être présents ensemble</li> </ul> |

**Tableau III – Critères de démente de maladie d'Alzheimer intégrant les biomarqueurs [10].**

Abréviations: MA: Maladie d'Alzheimer; AB: béta-amyloïde; TEP: tomographie par émission de positons; LCR: liquide céphalo-rachidien; FDG: <sup>18</sup>fluorodéoxyglucose; IRM: imagerie par résonance magnétique.

| Catégorie diagnostique   | Probabilité de diagnostic étiologique de MA par biomarqueur | A (PET ou LCR)                                | Atteinte neuronale (LCR-tau, FDG-PET, IRM structurale) |
|--|---|---|--|
| <b>Probable démente de MA</b>  |   |   |  |
| • Sur la base de critères cliniques                                    | Non informatif  | Non disponible, contradictoire ou indéterminé | Non disponible, contradictoire ou indéterminé          |
| • Avec trois niveaux de preuve d'un processus physiopathologique de MA | Intermédiaire   | Non disponible ou indéterminé                 | Positif  |
|  | Intermédiaire   | Positif                                       | Non disponible ou indéterminé                          |
|  | Élevée  | Positif                                       | Positif  |
| <b>Possible démente de MA (présentation clinique atypique)</b>         |   |   |  |
| • Sur la base de critères cliniques                                    | Non informatif  | Non disponible, contradictoire ou indéterminé | Non disponible, contradictoire ou indéterminé          |
| • Avec preuve d'un processus physiopathologique de MA                  | Élevée mais n'écarte pas une autre étiologie                | Positif                                       | Positif  |
| <b>Démence peu probablement due à MA</b>                               | La plus faible  | Négatif                                       | Négatif  |

## Références

1. American Psychiatric Association (2000) *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association, 943 p.
2. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, *et al.* (2003) Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Revue Neurologique* 159(4): 405-11
3. INSERM (2007) *Expertise collective: maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Paris: INSERM, 654 p.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34: 189-98
5. Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, *et al.* (2006) Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 16(6): 477-84
6. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, *et al.* (2003) The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 16(3): 170-80
7. Zaccai J, Ince P, Brayne C (2006) Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation--a systematic review. *BMC neurology* 6: 2
8. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, *et al.* (2001) Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9): 1143-53
9. Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3): 263-9
11. Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, *et al.* (2011) Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends in neurosciences* 34(8): 430-42

12. Pastorino L, Lu KP (2006) Pathogenic mechanisms in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 545(1): 29-38
13. Schneider P, Hampel H, Buerger K (2009) Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS neuroscience & therapeutics* 15(4): 358-74
14. Malaplate-Armand C, Desbene C, Pillot T, Olivier JL (2009) Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease: current update and future directions. *Revue Neurologique* 165(6-7): 511-20
15. Hampel H, Burger K, Teipel SJ, *et al.* (2008) Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 4(1): 38-48
16. Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet neurology* 2(10): 605-13
17. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, *et al.* (2012) Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of general psychiatry* 69(1): 98-106
18. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, *et al.* (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 367(9): 795-804
19. Ewers M, Zhong Z, Burger K, *et al.* (2008) Increased CSF-BACE 1 activity is associated with ApoE-epsilon 4 genotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology* 131(Pt5): 1252-8
20. Hampel H, Lista S, Khachaturian ZS (2012) Development of biomarkers to chart all Alzheimer's disease stages: the royal road to cutting the therapeutic Gordian Knot. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 8(4): 312-36
21. Tarawneh R, D'Angelo G, Macy E, *et al.* (2011) Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease. *Annals of Neurology* 70(2): 274-85
22. Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, *et al.* (2000) Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Archives of neurology* 57(1): 100-5
23. Koyama A, Okereke OI, Yang T, *et al.* (2012) Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Archives of neurology* 69(7): 824-31
24. Schrijvers EM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2011) Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 305(13): 1322-6

25. Zainaghi IA, Forlenza OV, Gattaz WF (2007) Abnormal APP processing in platelets of patients with Alzheimer's disease: correlations with membrane fluidity and cognitive decline. *Psychopharmacology* 192(4): 547-53
26. Duyckaerts C, Dickson D (2003) Neuropathology of Alzheimer's disease. In: Dickson D, editor. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Neuropath Press p. 47-65
27. Chetelat G, Baron JC (2003) Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 18(2): 525-41
28. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, *et al.* (2002) Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *International psychogeriatrics/IPA* 14(1): 59-72
29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet neurology* 6(8): 734-46
30. Demetriades AK (2002) Functional neuroimaging in Alzheimer's type dementia. *Journal of the neurological sciences* 203-204: 247-51
31. Devous MD (2002) Sr. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 29(12): 1685-96
32. Koeppe RA, Gilman S, Joshi A, *et al.* (2005) 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 46(6): 936-44
33. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, *et al.* (2005) Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Archives of neurology* 62(11): 1728-33
34. Vallabhajosula S (2011) Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain Beta-amyloid. *Seminars in Nuclear Medicine* 41(4): 283-99
35. Berti V, Pupi A, Mosconi L (2001) PET/CT in diagnosis of dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1228: 81-92
36. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, *et al.* (2010) Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 6(3): 239-46

C. HENRY, C. BOUDEBESSE ET B. ETAIN

La spécialisation semble inhérente aux progrès de la médecine en partie du fait de la somme des connaissances actuelles et également des progrès de la technologie mettant à notre disposition de nouveaux moyens d'investigation ou de traitement requérant un certain niveau de qualification. Ainsi, progressivement toutes les spécialités médicales ont vu émerger des spécialistes au sein des spécialités. Il n'en reste pas moins évident que les généralistes sont absolument nécessaires car ce sont eux qui ont la vision la plus large concernant les pathologies les plus fréquentes et les moins sévères et qu'ils ont un rôle fondamental pour l'orientation vers les soins spécialisés.

La psychiatrie ne peut déroger à cette règle de la spécialisation et a déjà entériné des sous-spécialités en séparant la psychiatrie d'adultes, la pédopsychiatrie ou encore l'addictologie et tend à proposer des psychiatres spécialisés pour des pathologies données. Ici ce ne sont pas les progrès technologiques qui motivent cette surspécialisation. La psychiatrie repose toujours sur des diagnostics essentiellement cliniques et pour l'instant nous n'avons pas de biomarqueurs pour nous aider dans cette démarche. Cependant l'hétérogénéité clinique des maladies psychiatriques, la plus grande diversité des traitements mis à notre disposition, tant pharmacologiques que thérapeutiques, et la nécessité de développer la recherche clinique ou sur les mécanismes impliqués dans les pathologies mentales justifient une telle spécialisation.

Chacun doit trouver sa place afin de faciliter les liens entre ces différents niveaux de soins, améliorer la prise en charge globale des patients et le faire au coût le plus raisonnable. Il est classique de considérer que les structures spécialisées s'adressent à des cas plus complexes ou résistants et ont un coût plus élevé [1].

**C. Henry** (✉)

AP-HP, hôpital-Henri Mondor  
Albert-Chenevier  
Pôle de psychiatrie  
universitaire – Créteil  
Fondation FondaMental  
Université Paris Est  
Faculté de médecine  
Créteil  
chantal.henry@inserm.fr

**C. Boudebesse**

AP-HP,  
hôpital-Henri Mondor –  
Albert-Chenevier  
Pôle de psychiatrie  
universitaire – Créteil  
Fondation FondaMental  
Créteil

**B. Etain**

AP-HP,  
hôpital-Henri Mondor  
Albert-Chenevier  
Pôle de psychiatrie  
universitaire – Créteil  
Fondation FondaMental  
Créteil

Si cela est en partie vrai, il est également possible de développer des systèmes de soins se situant entre les soins tertiaires représentés généralement comme des centres de recours pour des pathologies résistantes et ce que les Anglo-Saxons appellent « *collaborative care* » et que l'on peut traduire par système de soins concertés [2]. Ces centres proposent une expertise qu'ils mettent à disposition des professionnels de la santé avec lesquels ils instaurent un dialogue. Le but est d'aider au diagnostic et donc favoriser un accès plus rapide à un système de soins spécialisés, à la prise en charge mais aussi proposer des soins peu diffusés en pratique courante et promouvoir des actions de formation.

Nous aborderons dans ce chapitre plus spécifiquement l'intérêt de centres spécialisés pour les troubles bipolaires et illustrerons notre propos par l'exemple du réseau des centres experts FondaMental sur les troubles bipolaires. Ce modèle s'applique à d'autres pathologies psychiatriques à quelques variantes près mais le concept reste le même.

---

### Trois constats alarmants

Les troubles bipolaires (TB) ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'organisation mondiale de la santé et restent associés à un taux important de suicide (11-19 %) [3]. Malheureusement, les TB sont diagnostiqués avec un retard au diagnostic de 8 à 10 ans en moyenne [4]. Ce retard conduit souvent à une évolution chronique de la maladie ainsi qu'au développement de troubles associés (psychiatriques et somatiques), qui occasionnent des taux élevés d'invalidité, de chômage et une surmortalité [5].

D'autre part, même lorsque le diagnostic est posé, les traitements prescrits en pratique courante sont en faible adéquation avec les recommandations internationales ayant pour ambition de constituer des guides de bonnes pratiques à l'usage des médecins. Ces recommandations, issues de la médecine basée sur la preuve, ont leurs propres limites, cependant les patients dont la prise en charge est guidée par ces recommandations ont un meilleur pronostic que des patients traités hors de ce cadre [6]. Un obstacle majeur tient à la difficulté d'appropriation de ces recommandations par les cliniciens [7].

De plus, la fragmentation des soins et l'articulation fragile entre les somaticiens et les psychiatres compliquent la prise en charge des pathologies somatiques chez les patients atteints de TB. Pourtant, la réduction de l'espérance de vie de près de 10 ans des patients bipolaires par rapport à la population générale est en partie liée aux pathologies somatiques associées et notamment les pathologies cardio-vasculaires [8].

---

## Des arguments en faveur de la création des centres spécialisés

Une part importante de ces constats peut être contrebalancée par une prise en charge optimale.

En effet, l'essor de la pharmacologie et des thérapies psychosociales enrichit tout en complexifiant la prise en charge des patients atteints de TB. Au-delà des recommandations qui proposent des algorithmes généraux, il convient de développer des stratégies de soins vers une médecine personnalisée, à savoir qui tient compte de l'hétérogénéité clinique des troubles bipolaires et de leurs troubles associés.

Cela s'impose comme un enjeu central et plaide en faveur d'une évolution de l'organisation des soins, telle qu'elle fut à l'œuvre dans le cas de pathologies somatiques comme les cancers. En effet, la mise en place de services spécialisés de recours (niveau 3) a été déterminante dans le traitement des cancers. La création d'unités spécialisées, associant soins et recherche, a permis une amélioration de la prise en charge des malades, grâce à une meilleure adéquation avec les recommandations internationales, une rationalisation de l'utilisation des soins disponibles, et à un transfert rapide des avancées scientifiques au bénéfice des patients.

Concernant les troubles de l'humeur, une étude menée en Angleterre sur le rôle des services tertiaires (spécialisés) a démontré leur grande utilité [9]. Face à des situations complexes, d'échecs des traitements et de désespoir pour les patients, ces services de pointe offrent une expertise portant sur la proposition de nouvelles stratégies thérapeutiques, voire la rectification du diagnostic.

Très récemment une étude randomisée a montré que des patients bipolaires, pris en charge au début de leur maladie, étaient moins hospitalisés, plus souvent sous thymorégulateur ou sous antipsychotique, et avait un indice de satisfaction de leur traitement plus important lorsqu'il étaient pris en charge dans un centre spécialisé *versus* des soins classiques [10].

Bauer *et al.* [6] ont étudié l'impact sur le pronostic des troubles bipolaires d'un système de soins collaboratifs consistant à améliorer les compétences d'auto-évaluation des patients en les incluant dans un groupe de psycho-éducation, en participant à la diffusion et l'utilisation des guidelines et en facilitant la continuité des soins. Ils ont montré que les bénéfices pour les patients sont : une meilleure concordance des traitements avec les guidelines ainsi qu'une amélioration du fonctionnement social des patients et une amélioration de leur qualité de vie portant sur les versants physique et psychique.

## Les centres experts troubles bipolaires FondaMental : des services de recours associant soins et recherche

La fondation FondaMental a été créée un réseau national de centres experts dédié aux patients atteints de troubles bipolaires. La fondation FondaMental est une fondation de coopération scientifique créée sous l'égide du ministère de la Recherche suite à la labellisation par ce même ministère du Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS) en santé mentale.

Cette fondation a pour objectif de rassembler, dans une même démarche innovante, équipes de soins et acteurs de la recherche pour combler le retard diagnostique, améliorer la prise en charge des patients et développer la recherche en psychiatrie en France. La dotation financière initiale du ministère de la Recherche a permis de développer l'infrastructure nécessaire pour un travail en réseau. Le ministère de la Santé, soucieux d'optimiser l'organisation et l'efficacité des soins, a choisi, à titre expérimental, de financer le fonctionnement des huit premiers centres experts dédiés aux troubles bipolaires. Un neuvième centre expert, à Monaco, fonctionne sur des fonds propres. Il existe donc aujourd'hui au sein du réseau neuf centres experts dédiés aux troubles bipolaires.

Les centres experts sont des structures de soins spécialisées, mises au service des professionnels de la santé pour une aide au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires [11].

Hébergés au sein de services hospitaliers, les centres experts sont spécialisés dans l'évaluation, le diagnostic et l'aide à la prise en charge d'une pathologie psychiatrique spécifique. Ils réunissent des équipes pluridisciplinaires qui utilisent les mêmes standards d'évaluation par pathologie. Ils proposent en pratique :

- des consultations spécialisées pour avis diagnostique et thérapeutique à la demande de professionnels de la santé ;
- l'accès à un bilan exhaustif et systématisé réalisé en deux jours en hôpital de jour par différents professionnels de la santé mentale (psychologue, psychiatre, neuropsychologue, infirmier, assistante sociale etc.) pour des patients adressés par un médecin en dehors de périodes de crise (tableau I). Globalement ce bilan évalue l'histoire complète de la maladie bipolaire en essayant de la caractériser au mieux, retrace l'historique des traitements psychotropes et leur efficacité, recherche les pathologies comorbides psychiatriques et somatiques ainsi que les facteurs de risque cardio-vasculaires, propose un bilan biologique, un ECG. Il permet également de préciser des éléments dimensionnels (impulsivité, chronotype, réactivité émotionnelle etc.), ou des facteurs environnementaux (traumatismes dans l'enfance etc.), ainsi que des symptômes résiduels (troubles du sommeil) qu'il convient de prendre en considération pour proposer un projet de soin

personnalisé. Au-delà de l'évaluation du fonctionnement, nous proposons également une évaluation cognitive. Font suite à ce bilan :

- l'envoi d'un compte-rendu détaillé, adressé au médecin référent, présentant les résultats du bilan et proposant un projet de soins personnalisé ,
- des consultations de suivi afin d'évaluer l'impact de la stratégie de soins proposée et la réadapter si besoin ;
- nous proposons également des soins innovants, ayant démontré leur efficacité mais peu diffusés en pratique courante (psycho-éducation, ateliers de gestion du stress, remédiation cognitive, etc.) ;
- la mise en place de dossiers médicaux informatisés alimentant une base de données anonymisée et partagée pour enrichir les travaux de recherche clinique, épidémiologique, médico-économique etc.

À travers leurs liens privilégiés avec les médecins adresseurs, les centres experts sont des acteurs de premier plan pour la diffusion des recommandations de bonnes pratiques et s'appuient donc sur des stratégies de partage d'expertise. Au-delà de leur mission de support aux soins existants, les centres experts s'avèrent de parfaits observatoires de l'évolution des maladies et de l'impact des stratégies globales de diagnostic, de dépistage et de prise en charge.

**Tableau I** – Résumé du bilan proposé au sein des centres experts bipolaires.

| Jour 1  | Jour 2   |
|---|--|
| <p><b>Entretien infirmier</b><br/>Bilan sanguin, dosage des thymorégulateurs.<br/>Évaluation systématique des facteurs de risque cardio-vasculaires : consommation de tabac, IMC, TA, périmètre abdominal<br/>Électrocardiogramme<br/>Recherche d'un syndrome métabolique</p> <p><b>Antécédents médicaux personnels</b><br/><b>Antécédents familiaux psychiatriques et somatiques</b></p> | <p><b>Bilan neuropsychologique</b><br/>Notamment la mémoire de travail, les fonctions exécutives et l'attention</p> <p><b>Fonctionnement social</b></p> <p><b>Traitements médicamenteux</b><br/>(évaluation sur la vie entière), réponse, effets secondaires, adhérence</p>                |
| <p><b>Entretien médical structuré (SCID*)</b><br/>Diagnostic psychiatrique principal (caractérisation des troubles bipolaires sur la vie entière)<br/>Comorbidités anxieuses et addictives<br/>Conduites suicidaires<br/><b>Évaluation dimensionnelle (états)</b><br/>(notamment d'humeur, sommeil, anxiété, vigilance)</p>   | <p><b>Évaluation dimensionnelle (traits)</b><br/>(notamment impulsivité, instabilité affective, chronotypes)<br/><b>Traumatismes dans l'enfance</b><br/><b>Synthèse multidisciplinaire</b><br/>Compte-rendu de l'ensemble de l'évaluation et définition du projet de soin personnalisé</p> |

---

## Résultats attendus

Il paraît légitime d'offrir aussi aux patients présentant des troubles psychiatriques des services de soins tertiaires spécialisés compte tenu de l'apport de ces structures à des pathologies somatiques complexes.

À court et moyen terme, les résultats attendus sont les suivants :

- un accès plus rapide aux structures de soins spécialisées ;
- un dépistage plus précoce des sujets à risque ;
- une réduction de la période entre le premier épisode de la maladie, le diagnostic et la mise en place d'un traitement tel que défini dans les conférences de consensus ;
- un dépistage et une prévention des comorbidités somatiques et psychiatriques ;
- une amélioration des pratiques médicales et une mise en adéquation avec les recommandations qui s'effectuera par le partage d'expertise au travers de cas concrets ;
- une définition de stratégies thérapeutiques plus adaptées aux caractéristiques des patients, dans le cadre du développement d'une stratégie de médecine personnalisée ;
- une diffusion de nouvelles stratégies thérapeutiques. À titre d'exemple, s'appuyant sur le réseau des centres experts, la fondation FondaMental a permis de développer un programme et une formation destinés à promouvoir la psycho-éducation pour les patients atteints de troubles bipolaires.

---

## Conclusion

Les troubles bipolaires du fait de leur grande hétérogénéité clinique, associant de nombreux troubles comorbides, nécessitent dans certains cas une approche complémentaire à celle proposée classiquement. Cette nouvelle offre doit s'articuler avec les soins existants afin de développer des soins concertés. Au-delà des propositions de soins personnalisés étayées par un bilan exhaustif difficile à réaliser au sein des structures actuelles, tant publiques que privées, de telles structures organisées en réseau peuvent développer des actions de formation et participer à la diffusion de soins thérapeutiques innovants. Le réseau décrit pour les troubles bipolaires se décline au sein de la fondation FondaMental aussi pour les patients schizophrènes, les dépressions résistantes ou le syndrome d'Asperger.

À moyen terme ces réseaux, par le suivi de larges cohortes, permettront de développer des algorithmes de soins tenant compte de l'hétérogénéité clinique et de la diversité thérapeutique pour aller vers une médecine personnalisée.

À plus long terme, ces structures alliant soins et recherche permettront une meilleure compréhension des causes de la pathologie et donc le développement possible de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des structures plus orientées vers la recherche pourront se développer à une échelle européenne [12].

---

## Références

1. Vieta E (2013) Pros and cons of specialised care in bipolar disorder: an international perspective. *Br J Psychiatry* 202(3): 170-1
2. Berk M, Scott J, Macmillan I, *et al.* (2013) The need for specialist services for serious and recurrent mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of psychiatry* 1-4
3. Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press
4. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, *et al.* (2013) Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 127(2): 136-44
5. Leboyer M, Kupfer DJ (2010) Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 71(12): 1689-95
6. Bauer MS, Biswas K, Kilbourne AM (2009) Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry* 166(11): 1244-50
7. Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca P-M (2011) Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis* 199(4): 239-43
8. Swartz HA, Fagiolini A (2012) Cardiovascular disease and bipolar disorder: risk and clinical implications. *J Clin Psychiatry* 73(12): 1563-5
9. Shepherd DJ, Insole LJ, McAllister-Williams RH, Ferrier IN (2009) Are specialised affective disorder services useful? *Psychiatric Bulletin* 33(2): 41-3
10. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, *et al.* (2013) Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 202(3): 212-9

11. Henry C, Etain B, Mathieu F, *et al.* (2011) A French network of bipolar expert centres: a model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *J Affect Disord* 131(1-3): 358-63
12. Henry C, Andreassen O, Barbato A (2013) European Network of Bipolar Research Centres (ENBREC): a network to foster research and promote innovative care. *International Journal of Bipolar Disorders* 2