

Les maladies mentales graves, de la génétique à la thérapeutique

C'est à Berlin que s'est tenue, du 6 au 8 mars 2009, la dernière édition des rencontres scientifiques Impact sous l'égide des laboratoires Bristol-Myers Squibb et Otsuka Pharmaceutical Europe. La ligne directrice du congrès était claire : mieux comprendre les attentes et les difficultés des patients souffrant de maladies mentales graves afin d'optimiser les soins prodigués.

Le professeur Florence Thibaut est largement revenue, dans son exposé, sur les interactions complexes entre facteurs environnementaux et capital génétique. Dans le cas de la schizophrénie, la concordance chez les jumeaux monozygotes n'est que de 50% ce qui souligne la part primordiale qu'occupent les événements extérieurs (complications obstétricales, infections virales, stress psychosociaux...) dans la survenue de la maladie. Dans une étude particulièrement étonnante, selon le génotype du patient, l'influence de la consommation de toxiques sera par exemple déterminante dans le développement ou non de la pathologie. Aucune option physiopathologique n'est pour l'instant définitive. Dans le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (anomalie de la neurogénèse, de la migration neuronale et de la prolifération des synapses), la présence chez 53% des schizophrènes de troubles anxieux ou dépressifs dans l'enfance soutient l'hypothèse d'un trouble précoce. A l'inverse, l'étude longitudinale en imagerie médicale chez des populations jeunes puis adultes semble indiquer que les modifications anatomiques sont plus dynamiques que l'on ne l'imaginait avec une perte de substance plus particulièrement à l'adolescence. Cela renforce l'impression d'une période plus longue d'anomalies neurodéveloppementales. Plusieurs explications sont avancées comme la perte de synapses, une origine glutamatergique ou une myélinisation anormale. Une troisième option serait celle d'un trouble cérébral progressif comme l'attestent les variations du volume cérébral et les élargissements ventriculaires.

Florence Thibaut distingue les gènes candidats, dont l'association est importante avec la schizophrénie, des gènes dits « *purs* ». En effet, on constate une mauvaise corrélation entre génotype et phénotype : tous les patients schizophrènes n'ont pas les mêmes anomalies du capital génétique. Parmi les gènes candidats certains sont impliqués, par exemple, dans le système glutamatergique par le biais des récepteurs NMDA. Ainsi, des stratégies alternatives de recherche en génétique s'imposent notamment par le biais de l'évaluation des endophénotypes. Les endophénotypes sont associés à une maladie, ils sont héréditaires et peuvent exister

dans certaines familles avec une prévalence supérieure à la population générale sans que la maladie ne se soit forcément déclarée. Il peut s'agir de traits cliniques, électrophysiologiques, biochimiques ou cognitifs associés à l'expression de facteurs de vulnérabilité génétique de la maladie et qui témoignent de la susceptibilité à développer la maladie chez des sujets eux-mêmes non malades mais ayant des apparentés atteints.

Deux paradigmes particulièrement pertinents ont été présentés. Dans l'un des protocoles, c'est le déficit du filtrage sensoriel par l'analyse du P50 lors de l'émission de sons répétés qui a permis de discriminer les schizophrènes (80 – 90% de positivité) des témoins contrôles (10 – 20% de positivité). Dans un second protocole, la tâche dite de « *l'anti-saccade* » a pu mesurer les difficultés d'inhibition des schizophrènes et des parents du premier degré. L'objectif est ensuite d'identifier des gènes impliqués dans le déterminisme de ces endophénotypes liés à la schizophrénie. Florence Thibaut a pu montrer qu'une délétion de 2bp au niveau de l'une des copies du gène codant pour la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique à l'acétylcholine constituait un facteur de risque pour le trouble de filtrage de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs. D'autre part, elle a montré que des altérations du gène codant pour la proline déshydrogénase étaient présentes chez des patients schizophrènes et chez des sujets présentant un retard mental lié à une hyperpoinémie. Ce gène est localisé sur le chromosome 22, dans une région contenant un locus impliqué dans le déterminisme de l'inhibition de la réaction de sursaut, autre endophénotype fortement associé à la schizophrénie. La génétique est loin d'avoir livré tous ses secrets en matière de maladie mentale, notamment dans les troubles bipolaires où les données demeurent encore trop parcellaires.

Plusieurs interventions ont souligné l'importance du traitement médicamenteux au long cours dans la prise en charge du patient schizophrène ou souffrant d'un trouble bipolaire. Le professeur Franck Baylé a redéfini le concept d'adhésion (préférable à celui de compliance) en examinant le caractère multifactoriel du phénomène. Plusieurs mesures, encore non normalisées, permettent d'évaluer le respect du traitement prescrit : auto-évaluation par le patient (souvent dans la surestimation), entretien avec le psychiatre, contrôle infirmier, monitoring électronique du pilulier, dosage sanguin... Dans une étude comparant diverses pathologies (diabète, HTA, ostéoporose, HIV), il a été

constaté que c'est dans les maladies mentales que la durée de prise correcte du traitement est la plus brève. Dans le cas de la bipolarité, un patient sur 3 ne parvient pas à prendre au moins 30% des médicaments prescrits avec un taux de non-adhésion au stabilisateur de l'humeur estimé entre 18% et 52%⁽⁷⁾. Dans le cas de la schizophrénie, la non-adhésion varie entre 41% et 50%⁽⁵⁾. Les conséquences sur l'évolution de la maladie sont catastrophiques : taux de rechute multiplié par 5, réadmission à l'hôpital (« *revolving door* »), aggravation de la symptomatologie sans compter le coût financier estimé à 37 % des dépenses hospitalières⁽²⁾. Dans une méta-analyse concernant 4365 patients schizophrènes, 16% des patients qui suivent correctement l'ordonnance vont rechuter, alors qu'ils sont 53% quand ils prennent de façon discontinue leur traitement⁽³⁾. De multiples facteurs influencent l'adhésion : l'environnement (financier, social, familial), le patient lui-même (sévérité des troubles, conduites addictives associées, capacité d'insight), le traitement (tolérance, forme galénique) mais aussi le comportement du médecin.

Selon Silvana Galderisi, il est indispensable de sortir du modèle paternaliste où le médecin expert ordonne (sur une ordonnance...) au patient passif. L'alliance thérapeutique implique une relation empathique, dans un esprit de collaboration où seront discutés bénéfices et désagréments du médicament. Professeur de psychiatrie à Naples, elle a travaillé sur les paramètres qui guident la relation de soin. Elle souligne un certain nombre de facteurs péjoratifs liés au patient comme la sévérité des symptômes (notamment l'hostilité), des antécédents de rupture de soin, une crainte de dépendance au médicament, des altérations cognitives, une anosognosie, une minimisation des conséquences de la maladie ou des croyances et des attentes erronées. C'est par des processus de psychoéducation, d'encouragement et de prise de conscience, par une écoute attentive des doléances du patient et par un travail en réseau avec les familles que des changements peuvent s'opérer. Une mauvaise appréciation des effets secondaires du traitement est particulièrement préjudiciable. Dans une vaste enquête⁽¹⁾ auprès de 3764 psychiatres à travers 12 pays européens, on constate un hiatus entre les symptômes les plus recherchés par les thérapeutes (prise de poids, syndrome métabolique, effets extrapyramidaux) et les inquiétudes des patients concernant la sédation excessive ou les dysfonctionnements sexuels. Angel Luis Montejo est professeur de psychiatrie à Salamanca en Espagne où il dirige entre

autre le groupe d'étude « *Sexuality and mental health* ». Peu de données sont disponibles sur le comportement sexuel de nos patients dont on pense qu'une minorité bénéficie de relations stables. La masturbation semble être la pratique dominante chez les hommes. Selon cet expert, 40% des schizophrènes interrompent leur traitement du fait d'effets indésirables au niveau de la libido ou d'un retard à l'orgasme. Dans son étude (6), 50% des patients traités par un neuroleptique classique présentent de tels troubles. Ce taux est plus variable lorsqu'il s'agit d'antipsychotiques de seconde génération. Selon les molécules, il oscille entre 18 et 78%. Seuls 5% des patients traités par Aripiprazole présentent des effets délétères sur leur sexualité.

Au sujet de l'Aripiprazole, plusieurs études récentes (2009) précisent l'efficacité du produit lors d'épisodes maniaques. Dans l'étude Keck (4), une première cohorte traitée par Aripiprazole (n = 154, dose = 23,2 mg/jour) a été comparée à une cohorte lithium (n = 155, dose = 1147 mg/jour). Les résultats démontrent une efficacité équivalente des deux produits avec une atténuation symétrique des scores à l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*) et une efficacité dès le deuxième jour de traitement. Young (8) a comparé lors d'un épisode maniaque l'Aripiprazole (n = 166, dose = 23,6 mg/jour) à l'Halopéridol (n = 161, dose = 8,5 mg/jour). Dès 48 h les deux molécules se différencient du placebo avec, par la suite, une efficacité identique sur la symptomatologie maniaque.

Klaus Wiedemann, professeur de psychiatrie à l'université de Hambourg présente dans son exposé l'importance des caractéristiques neurobiologiques de chaque antipsychotique. In vitro, il est démontré que tous les antipsychotiques ont une affinité pour les récepteurs D2

mais ils agissent aussi sur de multiples autres sites comme les récepteurs muscariniques, histaminiques et alpha-1-noradrénergiques à l'origine des effets délétères des traitements. L'Aripiprazole présente un profil de tolérance appréciable en termes de prise de poids, d'hyperprolactinémie, de sédation et de modification du profil lipidique ou glucidique. Klaus Wiedemann explique ces constatations par la faible affinité de l'Aripiprazole pour les récepteurs M₁, H₁ et alpha-1 ainsi que par son mécanisme d'action unique (agoniste dopaminergique partiel). Une bonne connaissance de la pharmacodynamie des traitements permet ainsi de prédire leurs effets tant bénéfiques qu'indésirables. De plus, cela explique l'effet rebond observé lors de switches trop rapides AP2G → Aripiprazole. La libération brutale de certains récepteurs (histaminiques et muscariniques notamment) peut générer anxiété, insomnie, agitation, diarrhée ou hypotension. On proposera un relais progressif sur plusieurs semaines.

Bristol-Myers Squibb et Otsuka Pharmaceutical ont présenté, durant le symposium, le guide « *Atouts* » constitué d'une brochure et de 20 cartes à l'intention des médecins et des patients. Réalisé sous l'égide d'un comité scientifique français, le kit permet d'évaluer les principaux obstacles à une bonne adhésion au traitement. Après un diagnostic personnalisé, ces fiches sont un support à la discussion sur des sujets aussi variés que la prise de poids, la sédation, les troubles de la concentration ou l'impression d'inefficacité du traitement. ■

Dr Eric Hengen

Psychiatre, Service du Docteur C. SCHAAL,
Centre Hospitalier Rouffach.

Bibliographie

- (1) ANGERMEYER MC, MATSCHINGER H, *Neuroleptics and quality of life. A patient survey*, *Psychiatr Prax*. 2000 Mar, 27, 2, 64-8.
- (2) *Drug Ther Perspect* 13, 1, 13-16, 1999.
- (3) GILBERT PL, HARRIS MJ, MCADAMS LA, JESTE DV, *Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature*, *Arch Gen Psychiatry* 1995, Mar, 52, 3, 173-88.
- (4) KECK PE, ORSULAK PJ, CUTLER AJ, SANCHEZ R, TORBEYNS A, MARCUS RN, MCQUADE RD, CARSON WH, CN138-135 Study Group, *Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study*, *J Affect Disord*. 2009, Jan, 112, 1-3, 36-49, Epub 2008 Oct 2.
- (5) LACRO JP, DUNN LB, DOLDER CR et al, *Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature*, *J Clin Psychiatry* 2002, 63, 892-909.
- (6) MONTEJO, A.L. & Spanish Working Group, *European Psychiatry* 2008, vol 23, suppl 2. Pas S133-134.
- (7) SCOTT J, POPE M, *Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors*, *J Clin Psychiatry* 2002, May, 63, 384-9.
- (8) YOUNG AH, OREN DA, LOWY A, MCQUADE RD, MARCUS RN, CARSON WH, SPILLER NH, TORBEYNS AF, SANCHEZ R, *Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study*, *Br J Psychiatry* 2009, Jan, 194, 1, 40-8.
- (6) MONTEJO, A.L. & Spanish Working Group, *European Psychiatry* 2008, vol 23, suppl 2. Pas S133-134.
- (7) SCOTT J, POPE M, *Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors*, *J Clin Psychiatry* 2002 May, 63, 384-9.
- (8) YOUNG AH, OREN DA, LOWY A, MCQUADE RD, MARCUS RN, CARSON WH, SPILLER NH, TORBEYNS AF, SANCHEZ R, *Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study*, *Br J Psychiatry* 2009 Jan, 194, 1, 40-8.