



AFTAD

Association Française
des Troubles Anxieux et de la Dépression



Les Journées de l'AFTAD

Les 7 - 8 novembre 2008

Hôtel Hilton Arc de Triomphe, Paris



Anxiétés < > Dépressions
Comprendre, prévenir, traiter



La d-cyclosérine peut-elle « doper » les TCC des troubles anxieux ?

Antoine PELISSOLO
Pitié-Salpêtrière, Paris



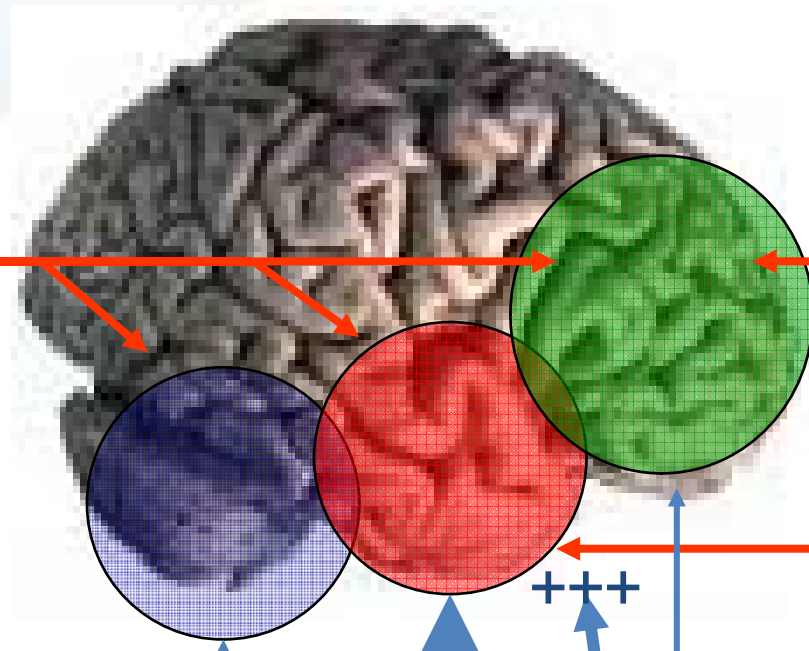
Potentialisation des thérapies d'exposition ?

Relaxation
Biofeedback

Thérapies cognitives
Thérapies d'introspection
Remédiation

Thérapies d'exposition
(extinction)

Pharmacothérapie



Conditions pour amplifier les effets des thérapies d'exposition

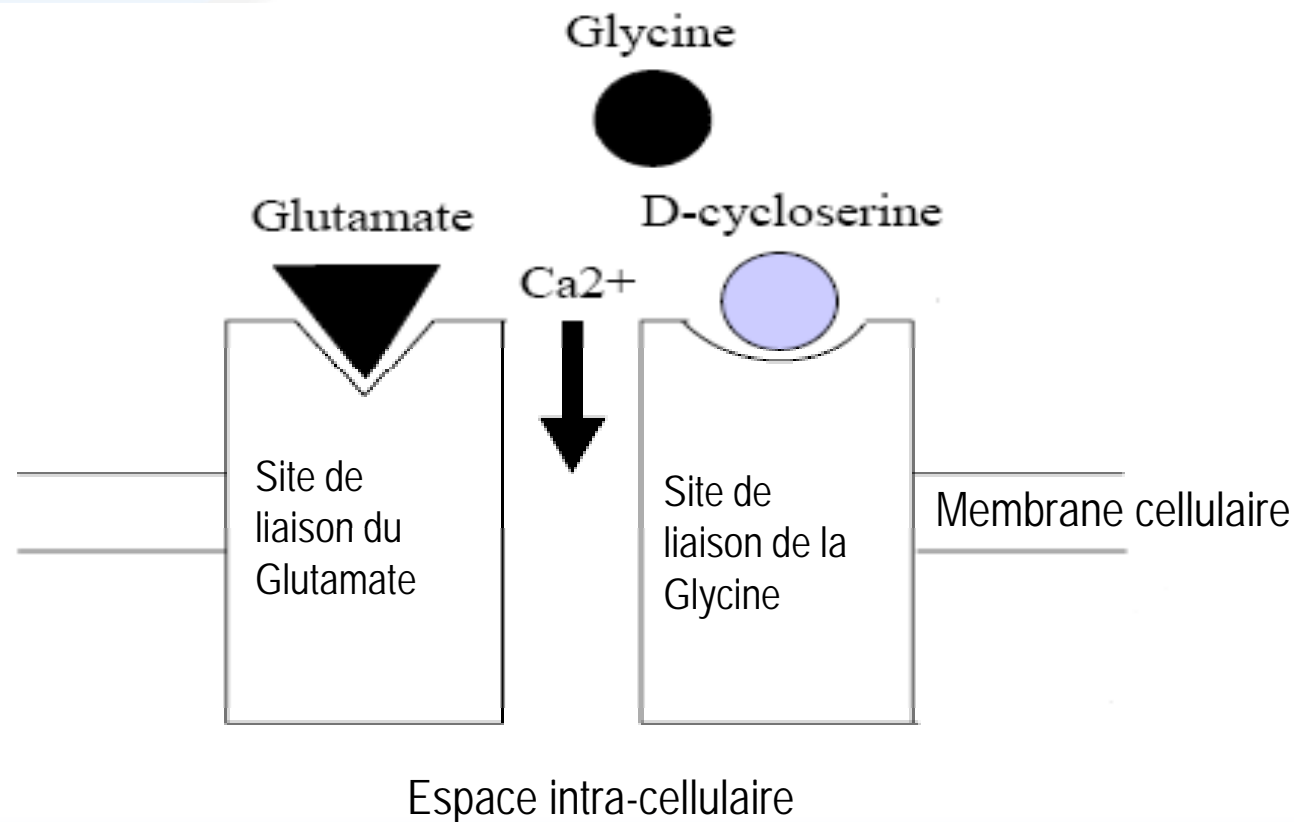
1. **Effets secondaires et impact émotionnel limités** pour minimiser le *state-dependent learning* (apprentissage conditionné par l'état)
2. **Maintien de possibilités d'activation** complète des systèmes de la peur et des émotions pendant l'exposition
3. **Administration ponctuelle** pour permettre au sujet d'attribuer les effets thérapeutiques à l'exposition et non au médicament
4. **Participation du médicament au mécanisme actif** dans la thérapie d'exposition

Hofmann (2007); Otto et al. (2007)

Bases biologiques du conditionnement et de l'extinction

- Localisation :
 - noyaux latéro-basal de l'**amygdale**
 - cellules pyramidales de l'**hippocampe** (CA1)
- Principes :
 - Loi de Hebb (renforcement des liens entre deux neurones activés simultanément)
 - LTP (*Long Term Potentiation*)
 - Plasticité des synapses **glutamatergiques**
- Bases moléculaires :
 - Co-activation des récepteurs NMDA par **glutamate** et **glycine** (ou agonistes) des membranes post-synaptiques
 - Inhibition par antagonistes NMDA, facilitation par agonistes

Synapse glutamatergique



D-cycloserine

- Antibiotique anti-tuberculeux (500 mg/j)
- Retiré en France pour toxicité
- Essais dans la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer (1995-2002)

- Recherches « translationnelles » modèle animal / clinique humaine dans les thérapies d'exposition

Effets de la D-cyclosérine chez l'animal

- Facilitation du conditionnement associatif de la peur
- Facilitation de l'extinction d'une peur conditionnée
 - En administration ponctuelle
 - Avant le SC
 - Et même après le SC (consolidation de l'apprentissage)

Mais pas si administration répétée antérieure (et peut-être pas si prises d'antidépresseurs)

Walker et al. (2002)

Ledgerwood et al., (2004)

Richardson et al. (2004)

Hofmann (2007)

Etudes contrôlées

Auteurs	Indication	n	Dose (mg)	Prises	Nb de prises	Résultat
Ressler et al. (2004)	Acrophobie	28	50 / 500	2 à 4h avant	2	Positif en fin de TCC et à 3 mois
Guastella et al. (2007)	Arachnophobie	100	50 / 500	2 à 3h avant	1	Négatif
Hofmann et al. (2006)	Phobie sociale	27	50	1 h avant	4	Positif en fin de TCC et à un mois
Guastella et al. (2008)	Phobie sociale	56	50	1 h avant	4	Positif en fin de TCC et à un mois
Kushner et al. (2007)	TOC	32	125	2h avant	10	Négatif en fin de TCC et à trois mois
Storch et al. (2007)	TOC	24	250	4h avant	12	Négatif
Wilhem et al. (2008)	TOC	23	100	1h avant	10	Positif à la 4ème séance
Tolin et al. (2007)	Trouble panique		50	1h avant	3	Positif

Pélissolo & Montefiore (in press)

Potentialisation dans l'acrophobie

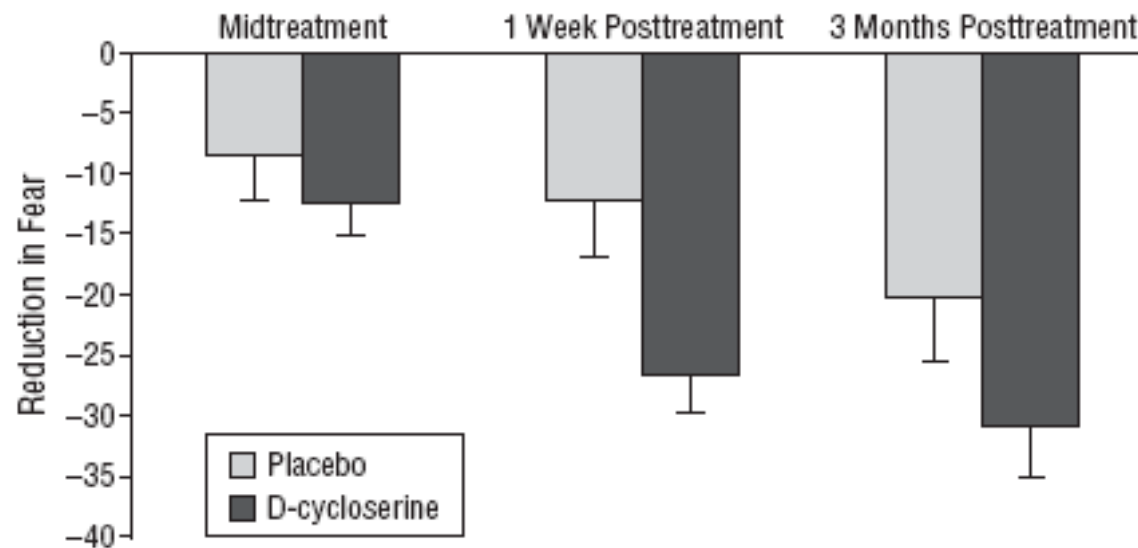
Ressler et al. (2004)

- 27 patients acrophobes DSM-IV
- 2 séances d'exposition en Réalité Virtuelle (ascenseur vitré) de 40 min espacées de 13 j
- Randomisation en double-aveugle
 - D-cyclosérine 50 mg (n=8)
 - D-cyclosérine 500 mg (n=9)
 - placebo (n=10)
- Une seule administration avant chaque séance
- Evaluations prétest, inter-séances, S1, M3

Résultats

Ressler et al. (2004)

- Pas d'effet anxiolytique lors de la 1ère séance
- Mais **facilitation de l'extinction lors de la seconde séance et résultat supérieur à S1 et M3**



D-cyclosérine et TCC dans la phobie sociale

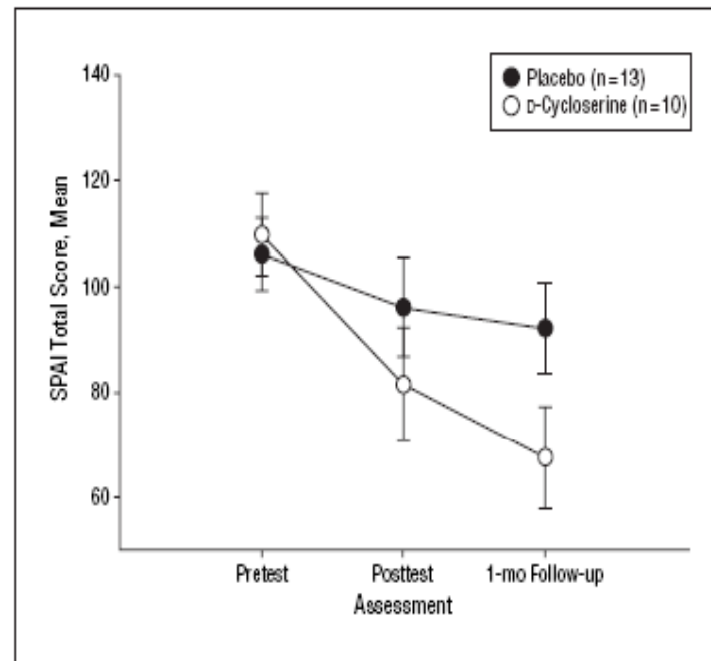
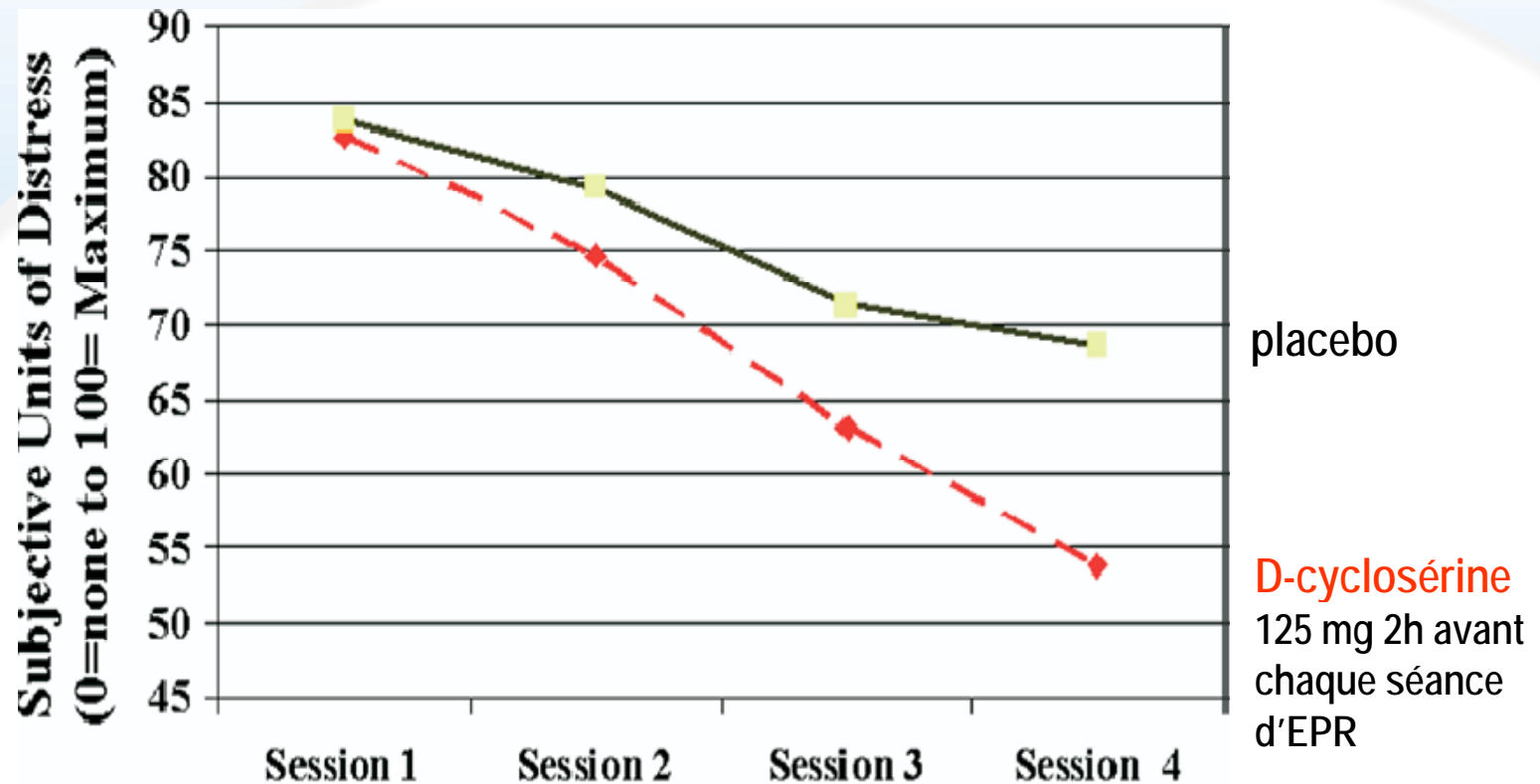


Figure 2. Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI) scores at pretest, posttest, and 1-month follow-up assessments of treatment completers. Error bars indicate standard errors.

Hofmann et al. (2006)

Troubles obsessionnels-compulsifs



Effect Size $d = .77$

Kushner et al. (2007)

Etudes en cours

- Phobie sociale (3)
- PTSD (5)
- TOC (3)
- Trouble panique (1)
- Autisme (1)
- Schizophrénie (5)
- Alcoololo-dépendance (1)
- Dépendance opiacés
- Dépendance nicotine
- Dépression majeure
- Douleurs
- AVC, ...

clinicaltrials.gov (oct 2008)

Conclusions

- Recherches translationnelles
 - Méta-analyse animal+homme (Norberg et al., 2008)
- Potentialisation des TCC ?
 - Effet « starter » (maximum entre S2 et S4)
 - Tolérance ultérieure
- Accès au produit ?
- Autres stratégies de potentialisation
 - Cortisone (Soravia et al., 2006)