

- UTILITÉ DE LA
NEUROIMAGERIE EN
PSYCHIATRIE

- LIENS ENTRE INTENSITÉ
DU STRESS PERÇU,
PLAINTES SOMATIQUES,
CORTISOLÉMIE
MATINALE ET
POTENTIELS ÉVOQUÉS

- LE DEVENIR D'ENFANTS
NÉS DE PARENTS
PRÉSENTANT
UN TROUBLE
PSYCHIATRIQUE

- FAMILY MYTHS AND
ACCULTURATION

- LE CONCEPT DE
RÉSILIENCE : DE
LA PSYCHOLOGIE
CLINIQUE À LA BIOLOGIE
CELLULAIRE

- USE OF A TWO-WAY
COMMUNICATION
QUESTIONNAIRE
IN ANTIPSYCHOTIC
THERAPY: AN ANALYSIS
OF TWO OBSERVATIONAL
STUDIES ON
DIFFERENCES IN
UNDERSTANDING OF
INDIVIDUAL PATIENT
NEEDS BETWEEN
PHYSICIANS AND
PATIENTS TREATED
WITH QUETIAPINE
FUMARATE



la dépression en rémission

Cymbalta 30mg x 7
p.p. 8,84 €
Non remboursé

Cymbalta 60mg x 28
p.p. 44,64 €
Remboursé en cat. B

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante. CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque gélule contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : saccharose 8,6 mg. Chaque gélule contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : saccharose 17,2 mg. Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Gélule gastro-résistante. Corps blanc opaque imprimé '30 mg', et coiffe bleu opaque imprimée '9543'. Corps vert opaque imprimé '60 mg', et coiffe bleu opaque imprimée '9542'.

4. DONNEES CLINIQUES

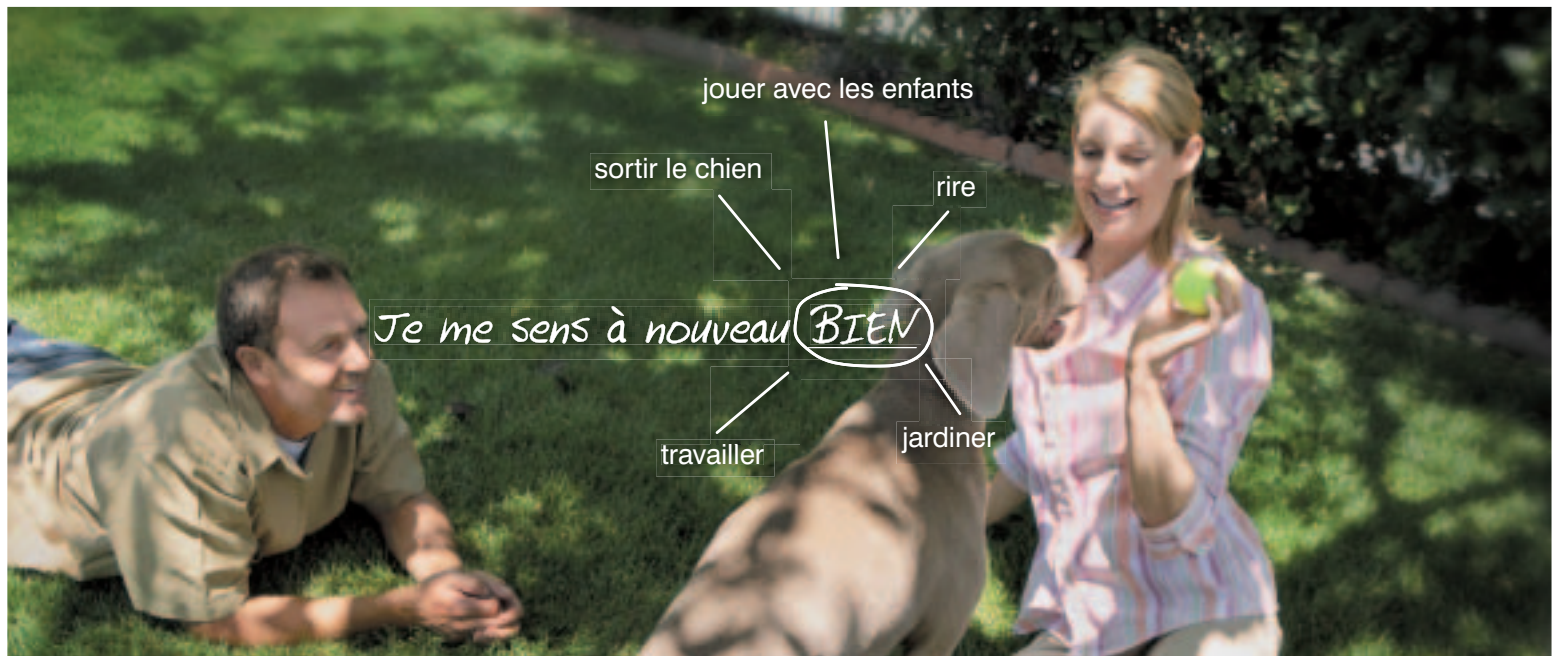
4.1 Indication thérapeutique Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte. Traitement du trouble anxieux généralisé.

4.2 Posologie et mode d'administration Voie orale. **Adultes** **Episodes dépressifs majeurs** : La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour administrée en plusieurs doses égales, ont été évaluées, en terme de tolérance, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. **Trouble anxieux généralisé** La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients. Chez les patients présentant un épisode dépressif majeur associé, la posologie initiale comme d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance. Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute. **Douleur neuropathique diabétique périphérique** : La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle (voir 5.2). De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée. La réponse thérapeutique devra être évaluée après 2 mois de traitement. Une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable (voir 5.1). Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois). **Sujets âgés** **Episodes dépressifs majeurs** : Aucun ajustement posologique sur la base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec CYMBALTA à la posologie de 120 mg par jour, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2). Autres indications : Aucun ajustement posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). Enfants et adolescents La tolérance et l'efficacité de la duloxétine n'ont pas été étudiées chez ces patients. Par conséquent, l'administration de CYMBALTA est déconseillée chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** CYMBALTA ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Voir rubrique 4.3 en cas d'insuffisance rénale sévère. Arrêt du traitement L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par CYMBALTA, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

4.3 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Association aux Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase non sélectifs, irréversibles (MAO) (voir rubrique 4.5). Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine (voir rubrique 4.5). Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4). L'instauration du traitement par CYMBALTA est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables Le tableau 1 présente les événements indésirables observés à partir des notifications spontanées et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 8239 patients, 5075 sous duloxétine et 3164 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxieux généralisé, les douleurs neuropathiques diabétiques et la fibromyalgie. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par CYMBALTA ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence, fatigue, insomnie, sensations vertigineuses et constipation. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement. **Tableau 1 : Evénements indésirables** Estimation de fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée selon les données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Investigations** : Perte de poids (Fréquent); Prise de poids, Augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK) (Peu fréquent); Hypercholestérolémie (Rare). **Affections cardiaques** : Palpitations (Fréquent); Tachycardie (Peu fréquent); Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire (Rare). **Affections du système nerveux** : Céphalées (15,3 %) Somnolence (10,9 %) Sensations vertigineuses (10,3 %) (Très fréquent); Tremblements, Paresthésies, Dysgueusie, Léthargie (Fréquent); Nervosité, Trouble de l'attention, Dyskinésie, Mauvaise qualité du sommeil (Peu fréquent); Myoclonies, Convulsions (Rare); Syndrome sérotonnergique, Symptômes extrapyramidaux, Akathisie, Agitation psychomotrice (Fréquence indéterminée). **Affections oculaires** : Vision floue (Fréquent); Mydriase Troubles visuels (Peu fréquent); Glaucome (Rare). **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Acouphènes

bien dans sa tête



(Fréquent); Vertiges, Oalgies (Peu fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: Bâillements (Fréquent); Gêne pharyngée, Epistaxis (Peu fréquent). **Affections gastro-intestinales**: Nausées (25,2 %), Sécheresse de la bouche (13,8 %), Constipation (10,3%) (Très fréquent); Diarrhée, Vomissements, Dyspepsie, Flatulence (Fréquent); Gastro-entérite, Eructation, Gastrite, Stomatite (Peu fréquent); Halitose, Emission de sang dans les selles (Rare); Hémorragie gastro-intestinale (Fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires**: Rétention urinaire, Dysurie, Retard mictionnel, Nocturie, Polyurie, Baisse du débit urinaire (Peu fréquent); Odeur anormale de l'urine (Rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Hypersudation, Rash, Sueurs nocturnes (Fréquent); Urticaire, Dermate de contact, Sueurs froides, Réactions de photosensibilité, Augmentation de la tendance aux ecchymoses (Peu fréquent); Cédème de Quincke, Syndrome de Stevens-Johnson (Fréquence indéterminée). **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: Douleurs musculo-squelettiques, Tension musculaire, Spasmes musculaires (Fréquent); Contractions musculaires (Peu fréquent); Trismus (Rare). **Affections endocriniennes**: Hypothyroïdie (Rare). **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Baisse de l'appétit (Fréquent); Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques) (Peu fréquent); Déshydratation, SIADH, Hyponatrémie (Rare). Infections et infestations: Laryngite (Peu fréquent). **Affections vasculaires**: Bouffées de chaleur (Fréquent); Augmentation de la pression artérielle, Froider de extrémités, Hypotension orthostatique, Syncope (Peu fréquent); Hypertension, Crise hypertensive (Fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fatigue (10,8%) (Très fréquent); Douleur abdominale, Frissons (Fréquent); Sensations anormales, Sensation de froid, Soif, Malaise, Sensation de chaud, Trouble de la marche (Peu fréquent); Douleur thoracique (Fréquence indéterminée). **Affections du système immunitaire**: Manifestations d'hypersensibilité (Peu fréquent); Réaction anaphylactique (Rare). **Affections hépato-biliaires**: Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), Hépatite, Atteinte hépatique aiguë (Peu fréquent); Ictère, Insuffisance hépatique (Fréquence indéterminée). **Affections des organes de reproduction et du sein**: Dysfonction érectile (Fréquent); Trouble de l'éjaculation, Ejaculation retardée, Dysfonctionnement sexuel, Hémorragie gynécologique (Peu fréquent); Symptômes ménopausiques (Rare). **Affections psychiatriques**: Insomnie (10,4%) (Très fréquent); Agitation, Baisse de la libido, Anxiété, Orgasmes anormaux, Rêves anormaux, Troubles du sommeil (Fréquent); Bruxisme, Désorientation, Apathie (Peu fréquent); Manie, Hallucinations, Agressivité et colère (Rare); Idées suicidaires, Comportements suicidaires (Fréquence indéterminée). Des cas d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. 3 Voir rubrique 4.4. Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt. 5 Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4). L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les IRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel. L'intervalle QT - corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence clinique significative entre les groupes duloxétine et placebo. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** 6.1 Liste des excipients gélule : Hypromellose Succinate d'acétate d'hydroxypropyl méthylcellulose Saccharose Sucre en microbilles Talc Dioxyde de titane (E171) Triéthylcitrate Coque de la gélule : 30 mg : Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Encre verte comestible Encre verte comestible : Oxyde de fer noir synthétique (E 172) Oxyde de fer jaune synthétique (E172) Propylène glycol Shellac. Coque de la gélule : 60 mg : Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Oxyde de fer rouge (E172) Encre blanche comestible Encre blanche comestible : Dioxyde de titane (E171) Propylène glycol Shellac Povidone. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/04/296/001 EU/1/04/296/002. **9. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **10. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de la première autorisation : 17 décembre 2004 **11. DATE DE REVISION DU TEXTE** : Juillet 2008

bien dans son corps



Cymbalta®
duloxétine HCl

Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
Arlette SEGHERS
Marc ANSSEAU
Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

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

Comité Scientifique :

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



PSYCHIATRICA BELGICA

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

SOMMAIRE

EDITORIAL : LE BONHEUR EST CONTAGIEUX William Pitchot, Daniel Souery	3
UTILITÉ DE LA NEUROIMAGERIE EN PSYCHIATRIE A. Muselle, M. Desseilles	5
LIENS ENTRE INTENSITÉ DU STRESS PERÇU, PLAINTES SOMATIQUES, CORTISOLÉMIE MATINALE ET POTENTIELS ÉVOQUÉS Sany Dupont, Daniel Neu, Léon From, Isabelle Vandenebeele, Paul Verbanck, Philippe Corten	14
LE DEVENIR D'ENFANTS NÉS DE PARENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE PSYCHIATRIQUE Julie Jacquart, Alain Malchair, Jean Bertrand	22
FAMILY MYTHS AND ACCULTURATION Guy Maruani	35
LE CONCEPT DE RÉSILIENCE : DE LA PSYCHOLOGIE CLINIQUE À LA BIOLOGIE CELLULAIRE Jacques Sebban, Pierre Fossion, Paul Verbanck, Paul Linkowski	39
USE OF A TWO-WAY COMMUNICATION QUESTIONNAIRE IN ANTIPSYCHOTIC THERAPY: AN ANALYSIS OF TWO OBSERVATIONAL STUDIES ON DIFFERENCES IN UNDERSTANDING OF INDIVIDUAL PATIENT NEEDS BETWEEN PHYSICIANS AND PATIENTS TREATED WITH QUATIAPINE FUMARATE Jean-Marc Triffaux, Denis Volcke, Vincent Lustigier, Katrien Verstraete, Renaud Jammaer, Serge Seghers, Philippe Snauwaert, Paul Lodewyck, Guy Vandenhoven	46
COMMENTAIRES BIBLIOGRAPHIE	55

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA
paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2008 :
Belgique : 90 € - Étranger : 90 €

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

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

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

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

Illustration de couverture :
« De Mens » par Kelly Tollenaere

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : ABILIFY® 10 mg comprimés. ABILIFY® 15 mg comprimés. ABILIFY® 30 mg comprimés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

: Chaque comprimé de 10 mg contient 10 mg d'aripiprazole. Chaque comprimé de 15 mg contient 15 mg d'aripiprazole. Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg d'aripiprazole. Pour les excipients, cf. rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE**
: Comprimés. Les comprimés de 10 mg sont rectangulaires et roses, gravés A-008 et 10 sur un côté. Les comprimés de 15 mg sont ronds et jaunes, gravés A-009 et 15 sur un côté. Les comprimés de 30 mg sont ronds et roses, gravés A-011 et 30 sur un côté. **4. DONNÉES CLINIQUES :** 4.1 Indications thérapeutiques : ABILIFY® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie. ABILIFY® est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. 4.2 Posologie et mode d'administration : Voie orale. Schizophrénie : La posologie initiale recommandée d'ABILIFY® est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. ABILIFY® est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Épisodes maniaques : La posologie initiale recommandée pour ABILIFY® est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (cf. rubrique 5.1). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I : Pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient. Enfants et adolescents : ABILIFY® n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans. Insuffisants hépatiques : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients. Cependant, la dose quotidienne maximale de 30 mg peut être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (cf. rubrique 5.2). Insuffisants rénaux : aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Patients âgés : L'efficacité d'ABILIFY® dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires chez les patients âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité plus grande de cette population, une dose initiale plus faible doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le justifient (cf. rubrique 4.4). Sexe : aucune adaptation posologique n'est requise chez la femme par rapport à l'homme (cf. rubrique 5.2). Fumeurs : aucune adaptation posologique n'est requise chez les fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY® (cf. rubrique 4.5). Lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être réduite. Lorsque l'inhibiteur du CYP3A4 ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être augmentée (cf. rubrique 4.5). Lors de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit alors être ramenée à la posologie recommandée (cf. rubrique 4.5). 4.3 Contre-indications : ABILIFY® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'aripiprazole ou à l'un des excipients. 4.8 Effets indésirables : Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment ($\geq 1/100$) que sous placebo, ou ont été identifiés comme des effets indésirables pouvant être cliniquement significatifs (*) : Les fréquences ci-après sont définies en utilisant la convention suivante : fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$). Affections cardiaques. Peu fréquent : tachycardie*. Affections du système nerveux. Fréquent : troubles extrapyramidaux, céphalée, étourdissement, akathisie, somnolence/sédation, tremblement. Affections oculaires. Fréquent : trouble de la vision. Affections vasculaires. Peu fréquent : hypotension orthostatique*. Affections gastro-intestinales. Fréquent : nausées, vomissements, constipation, dyspepsie, hypersécrétion salivaire. Troubles généraux et accidents liés au site d'administration. Fréquent : fatigue. Affections psychiatriques. Fréquent : agitation, insomnie, anxiété. Peu fréquent : dépression*. Symptômes

28 compr. x 10 mg 122,74€

28 compr. x 15 mg 122,74€

28 compr. x 30 mg 141,99€

**NOUVELLE INDICATION
dans le trouble bipolaire I**

Favoriser les relations, améliorer la qualité de vie¹

ABILIFY® est indiqué pour le traitement d'épisodes maniaques de degré modéré à sévère dans le cas d'un trouble bipolaire I ainsi que pour la prévention d'un nouvel épisode maniaque chez les patients dont les épisodes maniaques ont répondu au traitement ABILIFY® (EMA/H/C/471/II/039, 31 mars 2008)



extrapyramidaux: Schizophrénie : dans une étude clinique contrôlée long-terme de 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux, comprenant parkinsonisme, akathisie, dystonie et dyskinésie, a été globalement plus faible chez les patients traités par l'aripiprazole (25,8%) comparativement aux patients traités par l'halopéridol (57,3%). Dans une étude clinique long terme de 26 semaines contrôlée versus placebo, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 13,1% chez les patients traités par le placebo. Dans une autre étude clinique contrôlée long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 15,1% chez les patients traités par l'olanzapine. Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I — dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole et de 53,3% chez les patients traités par halopéridol. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole et 17,6% chez les patients traités par lithium. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo long terme à 26 semaines de phase de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 18,2% chez les patients traités par aripiprazole et de 15,7% chez les patients traités par le placebo. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence d'akathisie chez les patients bipolaires était de 12,1% avec aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophréniques, l'incidence d'akathisie était de 6,2% avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo. Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo. Autres données: Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésies tardives, convulsions, événements indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (cf. rubrique 4.4). Effets indésirables rapportés après la commercialisation : Les événements indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces événements est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : Investigations : augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée. Affections cardiaques: allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie. Affections hématologiques et du système lymphatique: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie Affections du système nerveux : Troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMM), grand mal épileptique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: spasmes oropharyngés, spasme laryngé, pneumonie de déglutition. Affections gastro-intestinales: pancréatite, augmentation de la salivation, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée. Affections du rein et des voies urinaires : Incontinence urinaire, rétention urinaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose. Affections musculo-squelettiques et systémiques: rhabdomyolyse, myalgie, raideur. Affections endocrines : hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hypersmolalaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie. Affections vasculaires : Syncope, hypertension, événements thromboemboliques. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. Affections du système immunitaire : Réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire). Affections hépatobiliaires : Ictère, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines. Affections des organes de reproduction et du sein : priapisme. Affections psychiatriques : Agitation, nervosité, tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (cf. rubrique 4.4). Affections psychiatriques: des cas de tentative de suicide, d'idées suicidaires et de suicide ont été rapportés après commercialisation (cf. rubrique 4.4). **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** 6.1 Liste des excipients : Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Hydroxypropylcellulose, Stéarate de magnésium, Oxyde ferrique rouge E172 (ABILIFY® 10 mg et 30 mg), Oxyde ferrique jaune E172 (ABILIFY® 15 mg). **7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road-Uxbridge - Middlesex UB8 1HU Royaume-Uni **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** ABILIFY® 10 mg : EU/1/04/276/006-010. ABILIFY® 15 mg : EU/1/04/276/011-015. ABILIFY® 30 mg EU/1/04/276/016-020. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 4 juin 2004. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 31 mars 2008. **11. MODE DE DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale. Le résumé des caractéristiques produit complet est à votre disposition sur simple demande.

1. Vieta E *et al.* 16th AEP European Congress of Psychiatry, Nice, France, 5-9 April, 2008. (Abs lbc).

LE BONHEUR EST CONTAGIEUX

« Le bonheur est contagieux ». Tel est le principal message d'un article récemment publié dans le British Medical Journal. Cette étude porte sur 4739 personnes suivies pendant 20 ans (de 1983 à 2003).

Dans cette étude, la notion de bonheur est considérée comme constituée d'un ensemble d'émotions positives. Le bonheur a été mesuré en utilisant quatre items de l'échelle CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression scale) demandant aux patients à quelle fréquence ils avaient ressenti certains sentiments au cours de la semaine précédente : « je me sentais plein d'espoir concernant le futur », « j'étais heureux », « j'appréciais la vie », « je sentais que j'étais aussi bon que les autres personnes ».

En résumé, les résultats montrent que les personnes qui deviennent heureuses augmentent les chances de l'entourage d'être heureux. La relation entre le bonheur des personnes peut même s'étendre jusqu'à 3 degrés de séparation (à des amis d'amis d'amis). La probabilité de devenir heureux est d'autant plus élevée qu'on est entouré par de nombreuses personnes heureuses. Malheureusement, un tel effet de contagion ne se retrouve pas sur le lieu de travail.

Notre état émotionnel ne dépend donc pas uniquement de nos choix, actions ou expériences mais également des choix, actions et expériences d'autres personnes y compris des personnes avec lesquelles nous n'avons pas de contact direct.

Dans cette étude, le bonheur est défini de manière relativement simpliste, mais est surtout considéré comme une partie du domaine complexe des émotions dans le sens où le bonheur doit être considéré comme l'émotion suprême, celle dont on a tant de mal à prendre conscience.

Cette étude arrive à un moment peu propice à une validation sur le terrain. En effet, la notion de contagion est beaucoup plus associée à celle de crise financière, de difficulté socio-économique et de pauvreté. Difficile dans ces conditions de s'arrêter, de regarder autour de nous et de ressentir le bonheur des gens nous envahir. On se consolera par cette observation selon laquelle le malheur serait nettement moins contagieux que le bonheur.

Dépression

Remergon® SolTab®

Retrouver
le sourire !

La gamme la plus complète **15 - 30 - 45 mg** - Solution buvable 15mg/ml!
 Dans la catégorie des 'médicaments bon marché'

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Remergon SolTab 15 mg comprimés orodispersibles, Remergon SolTab 30 mg comprimés orodispersibles, Remergon SolTab 45 mg comprimés orodispersibles et Remergon 15 mg/ml, solution buvable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé orodispersible contient 15, 30 ou 45 mg de mirtazapine. Un ml de la solution contient 15 mg de mirtazapine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés orodispersibles et solution buvable. **INDICATION THÉRAPEUTIQUE** Traitement d'un épisode de la dépression. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Comprimés orodispersibles**: Le comprimé doit être placé sur la langue, où il se désagrègera rapidement. Le comprimé désagrégé peut alors être avalé avec ou sans eau. **Solution buvable**: La solution buvable doit être prise par voie orale, de préférence dans un gobelet ou un verre contenant un peu d'eau ou une autre boisson non alcoolisée. **Adultes**: La dose de départ est de 15 mg par jour. Pour un effet thérapeutique optimal, une dose plus élevée est généralement nécessaire. La dose active se situe habituellement entre 15 et 45 mg par jour. **Personnes âgées**: La dose conseillée est identique à celle des adultes. Chez les patients âgés, l'augmentation de la dose doit se faire sous contrôle précis pour obtenir une action satisfaisante et sûre. **Enfants et adolescents de moins de 18 ans**: Remergon ne doit pas être utilisé chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans. La clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Ceci doit être pris en considération quand on prescrit Remergon à cette catégorie de patients. La mirtazapine a un temps de demi-vie de 20-40 heures, c'est pourquoi Remergon convient pour être administré une fois par jour. Dans ce cas, il sera pris de préférence le soir, au moment d'aller au lit. La dose journalière de Remergon peut être divisée sur la journée (une fois le matin, une fois le soir). Le traitement doit de préférence être continué jusqu'à ce que le patient soit débarrassé de symptômes pendant 4 à 6 mois. Après cela, la dose peut être diminuée graduellement. En cas de traitement avec une dose adéquate continue, la réponse commencera au cours de 2 à 4 semaines. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale. Si alors, après encore 2 à 4 semaines, aucune réponse n'apparaît, le traitement doit être arrêté. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la mirtazapine ou à l'un des autres composants. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les patients dépressifs manifestent un nombre de symptômes qui sont associés à l'état de la maladie. C'est pourquoi, il est parfois difficile de déterminer quels symptômes découlent de la maladie elle-même ou sont une conséquence du traitement avec Remergon. **Fréquence des réactions indésirables**: **Fréquent (1-10%)**: **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: augmentation de l'appétit et prise de poids corporel; **Troubles du système nerveux**: somnolence (pouvant entraîner une diminution de la capacité de réaction), survenant la plupart du temps pendant les premières semaines de traitement (N.B. la diminution de la dose ne conduit en général pas à une sédation moindre, mais peut compromettre l'efficacité du traitement antidépresseur), vertiges, maux de tête; **Troubles généraux**: oedème généralisé ou local et accompagné d'une prise de poids; **Peu fréquent (0,1-1%)**: **Affections gastro-intestinales**: nausées; **Rare (0,01-0,1%)**: **Troubles sanguins et du système lymphatique**: troubles graves de la moelle osseuse (éosinophilie, granulocytopenie, agranulocytose, anémie aplastique et thrombocytopenie) (voir aussi rubrique 4.4 'Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi'); **Troubles psychiatriques**: cauchemars, rêves animés, manie, agitation, confusion, hallucinations, anxiété, insomnie* (*pendant un traitement par des antidépresseurs en général, de l'anxiété et de l'insomnie (qui sont déjà des symptômes de la dépression) peuvent apparaître ou s'aggraver. Pendant le traitement par Remergon l'apparition ou l'aggravation de l'anxiété et de l'insomnie n'a été rapportée que très rarement.); **Troubles du système nerveux**: convulsions (accidents), tremblement, myoclonie, paresthésies, jambes sans repos; **Troubles vasculaires**: hypotension (orthostatique), syncope; **Affections gastro-intestinales**: bouche sèche, diarrhées **Troubles hépato-biliaires**: augmentation des teneurs sériques des transaminases; **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**: exanthème; **Troubles des muscles du squelette, du tissu conjonctif et des os**: arthralgie, myalgie; **Troubles généraux**: fatigue; **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE** Remergon SolTab 15, 30 et 45 mg comprimés orodispersibles: Les comprimés orodispersibles Remergon SolTab sont ronds, blancs, à bords biseautés. Ils portent un code sur une des faces. Les comprimés orodispersibles Remergon SolTab sont conditionnés dans une plaquette rigide, pelable, résistante aux enfants. La plaquette est formée d'une feuille stratifiée d'aluminium et de films plastiques soudée à une feuille stratifiée d'aluminium sur support papier imprégné d'une laque thermosensible. Les alvéoles de la plaquette contenant les comprimés sont séparées par des perforations. Les emballages suivants sont disponibles: 5 plaquettes pelables de 6 comprimés à 15 mg de mirtazapine (code TZ/1); 5 plaquettes pelables de 6 comprimés à 30 mg de mirtazapine (code TZ/2); 5 plaquettes pelables de 6 comprimés à 45 mg de mirtazapine (code TZ/4). **Remergon 15 mg/ml solution buvable**: L'emballage contient un flacon en verre brun de 66 ml de Remergon, solution buvable (15 mg/ml) et une pompe doseuse. Le flacon de Remergon, solution buvable est fermé par un bouchon de sécurité pour les enfants muni d'un anneau qui est cassé quand le bouchon est dévissé. La pompe fournie est emballée dans un sac en plastique scellé. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** Remergon est un médicament soumis à prescription médicale **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Organon Europe B.V., Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss - Pays-Bas **DISTRIBUTEUR** Organon Belge S.A., Chaussée de la Hulpe 166, 1170 Bruxelles **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Remergon SolTab 15 mg comprimés orodispersibles: 3009 IE 70 F3; Remergon SolTab 30 mg comprimés orodispersibles: 3009 IE 71 F3; Remergon SolTab 45 mg comprimés orodispersibles: 3009 IE 72 F3; Remergon 15 mg/ml solution buvable: 3009 IE 79 F11. **DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU RCP**: octobre 2005.

REMERGON® SolTab® 15•30•45 mg
 Solution buvable
 Leur sourire n'a pas de prix

Organon
 Schering Plough
 Mental Health matters

UTILITÉ DE LA NEUROIMAGERIE EN PSYCHIATRIE

A. Muselle¹, M. Desseilles²

BRAIN NEUROIMAGING HAS A GROWING PLACE IN PSYCHIATRY. FIRST ONLY STRUCTURAL, IT ALLOWS A BETTER UNDERSTANDING IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PSYCHIATRIC ILLNESSES BY ITS FUNCTIONAL APPLICATIONS. EVEN IF EARLY USE OF BRAIN IMAGING IN PSYCHIATRY WAS CONFINED TO SCIENTIFIC RESEARCH, A LOT OF POTENTIAL ROLES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT EMERGE. IN THIS PAPER WE PRESENT THE DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL NEUROIMAGING TOOLS. THEN WE EVOKE THE PLACE OF THESE TOOLS IN PSYCHIATRIC RESEARCH AND CLINIC. FINALLY, WE DESCRIBE BRIEFLY BRAIN AREAS INVOLVED AND CLINICAL ILLUSTRATIONS OF BRAIN NEUROIMAGING IN FIVE FREQUENT PSYCHIATRIC ILLNESSES (ATTENTIONAL DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, DEPRESSION, OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER, POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND SCHIZOPHRENIA).

Key words : Neuroimaging, Psychiatry

INTRODUCTION

La neuroimagerie occupe une place de plus en plus importante en psychiatrie. Au départ uniquement structurelle, elle a permis ensuite par son versant fonctionnel une utilisation de plus en plus importante dans la compréhension des maladies psychiatriques. Actuellement, bien que l'utilisation de la neuroimagerie en psychiatrie soit surtout confinée à la recherche scientifique, les rôles potentiels en clinique pour le diagnostic ou le traitement semblent être de plus en plus nombreux.

La neuroimagerie structurelle, qui permet une analyse anatomique du cerveau, comprend la Tomodensitométrie Computérisée (TDC) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). La neuroimagerie fonctionnelle, qui permet une mesure de l'activité cérébrale, comprend l'IRM fonctionnelle (IRMf), la Tomographie par Émission de Positons (TEP), la Tomographie par Émission Simple de Photons (SPECT), la Spectroscopie IRM (spIRM) et la Spectrométrie proche de l'infrarouge (NIRS). D'autres examens, qui ne sont pas à proprement parler des examens d'imagerie, permettent également une analyse du fonctionnement cérébral avec une grande précision temporelle. Il s'agit des Potentiels évoqués (PE), de l'Electroencéphalographie (EEG) et de la Magnétoencéphalographie (MEG).

Nous présentons d'abord les différents outils d'imagerie structurelle et fonctionnelle. Ensuite, nous évoquons la place de ces outils en psychiatrie que ce soit en recherche ou en clinique (outil diagnostique ou de validation d'un traitement). Enfin nous passons brièvement en revue cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie) en précisant (i) les régions cérébrales concernées, (ii) les fonctions cognitives impliquées et (iii) les applications cliniques de la neuroimagerie.

OUTILS EN NEUROIMAGERIE CÉRÉBRALE

De plus en plus de techniques de neuroimagerie (Laureys et al., 2002 ; Mazziota et Frackowiak, 2000 ; Shulman, 2001) sont utilisées, certaines couramment, d'autres dans des situations spécifiques ou dans le cadre de recherches. On peut classer ces techniques selon différents critères : utilisation structurelle ou fonctionnelle et résolution spatiale ou temporelle. Ainsi, certaines techniques ont une très grande résolution temporelle et une faible résolution spatiale (EEG, MEG, PE) et d'autres une bonne résolution spatiale et par contre une résolution temporelle plus faible (TEP, SPECT, fIRM) ou nulle (TDC, IRM). L'association de ces différents types d'examen chez un même sujet permet d'obtenir simultanément une analyse spatiale et temporelle (par exemple IRM+EEG) ou fonctionnelle et structurelle à la fois (par exemple TEP+TDC), ou encore structurelle, fonctionnelle et temporelle (par exemple IRM+IRMf+EEG).

LA TOMODENSITOMÉTRIE COMPUTÉRISÉE (TDC)

La TDC cérébrale est basée sur l'absorption des rayons X par les structures traversées. Le degré d'absorption, et donc l'image obtenue, dépendra de la densité des structures. La détection se fait grâce à des détecteurs placés autour du crâne. Une reconstruction algorithmique permet d'avoir une image tomographique.

La TDC a pour avantages d'être rapide, d'avoir une grande disponibilité, de permettre une bonne visualisation de l'os et du sang. Elle est pour ces raisons d'une grande utilité en urgence, notamment dans les cas de traumatismes et d'hémorragies intracrâniennes. Par contre, elle présente de la radioactivité et ne permet pas une bonne visualisation des contrastes.

¹ Assistante en psychiatrie, Université de Liège, Centre Hospitalier Chrétien, Liège

² Assistant en psychiatrie, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège. Emerge au Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique

L'utilisation d'un produit de contraste permet d'améliorer la sensibilité de l'examen, notamment pour une meilleure observation de l'œdème et de l'ischémie.

L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

L'IRM est basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire des protons de l'eau. On applique deux champs magnétiques, un premier, statique, qui permet l'orientation des moments magnétiques (spins) des noyaux et un second, sous forme d'impulsions brèves, qui fera passer les noyaux de l'état fondamental à l'état excité. On obtient ainsi la résonance, et le spin passe à un niveau d'énergie supérieur. Lorsque l'on va supprimer le second champ magnétique, les protons auront tendance à revenir à leur alignement initial, c'est la relaxation (T1 et T2), qui engendre un signal. C'est ce signal qui correspond, une fois transformé, au spectre de l'IRM, et qui est défini en terme d'intensité. Les temps de relaxation vont varier selon les tissus. Selon ces variations on pourra différencier les tissus et l'on pourra, voir dans un tissu les modifications liées à la présence d'une lésion. Le rôle des agents de contraste va être de diminuer ce temps de relaxation afin d'augmenter l'intensité des signaux.

Il existe différentes méthodes d'IRM qui permettent une analyse structurale plus fine des structures cérébrales. La morphométrie voxel par voxel (Voxel Based Morphometry, VBM) mesure la concentration des différentes matières cérébrales. Il s'agit d'une analyse de la substance grise. L'imagerie par tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) va, quant à elle, étudier la substance blanche. Cette technique est basée sur l'étude de la diffusion des molécules d'eau, qui est favorisée dans le sens des fibres et nulle perpendiculairement aux fibres (anisotropie). Grâce à cette propriété, on peut obtenir des images des fibres de la substance blanche : il s'agit de la fraction d'anisotropie (analyse locale de la substance blanche) et de la tractographie (analyse régionale des grands faisceaux de substance blanche).

L'IRM ne soumet pas le patient à la radioactivité, mais à un champ électromagnétique, et présente une meilleure résolution et une meilleure visualisation des contrastes que le CT scan.

D'un autre côté, il est moins disponible, plus coûteux et demande plus de temps que le CT scan. Il ne permet pas l'analyse des tissus osseux. De plus, il présente plusieurs contre-indications : la claustrophobie, la présence de prothèse et de matériel ferromagnétique, la présence de dispositifs tels un pace-maker.

L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf)

L'IRM fonctionnelle se base sur l'observation des variations de l'oxygène dans le sang. Cette observation est réalisée grâce à la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine. En effet, si l'oxyhémoglobine n'a pas d'influence sur le champ magnétique, la déoxyhémoglobine, quant à elle, va modifier le

champ. En libérant l'oxygène, le fer ferrique de l'hémoglobine se transforme en fer ferreux. Deux électrons non appariés vont donc apparaître dans l'hémoglobine et ceux-ci vont conférer à la déoxyhémoglobine ses propriétés paramagnétiques. Lors de l'acquisition des images IRM, les champs à proximité de l'oxyhémoglobine et de la déoxyhémoglobine sont donc différents, ce qui provoque l'hétérogénéité magnétique. Grâce à cela, au cours de l'activation de certaines régions cérébrales, et donc au cours de l'apport en oxygène de ces régions, on pourra enregistrer un signal.

L'IRM fonctionnelle permet donc une analyse du métabolisme cérébral. Ses inconvénients sont ceux de l'IRM.

LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP)

Il s'agit d'un examen de médecine nucléaire. Il est basé sur l'injection d'un traceur radioactif qui sera soit distribué dans la circulation sanguine, soit utilisé en intracellulaire, soit fixé sur un récepteur spécifique. Un métabolite cellulaire souvent utilisé est le déoxyglucose lié à un traceur radioactif, le fluor-18 (18-FDG). Le 18-FDG va participer au processus cellulaire et sera détecté. Par exemple, dans un tissu tumoral, la glycolyse est augmentée, le transporteur GLUT 1 est produit en excès et le 18-FDG qui ne peut être transformé par les étapes de la glycolyse va s'accumuler en intracellulaire et il y aura un hyper-signal lors de sa désintégration.

La TEP permet donc une analyse fonctionnelle. La résolution spatiale est moins bonne que celle de l'IRMf, cependant l'évolution rapide des techniques réduit de plus en plus ce déficit. Par ailleurs, la résolution spatiale est uniforme. La résolution temporelle quant à elle est assez faible. L'avantage de la TEP, par rapport à l'IRMf, est qu'elle permet l'analyse de certains neuro-récepteurs afin d'étudier la physiologie de leurs ligands (par exemple dopamine, sérotonine, noradrénaline, benzodiazépines, acide gamma-aminobutyrique, ...) en utilisant des radioligands (traceurs radioactifs) spécifiques.

Enfin, elle expose le patient à une radioactivité, présente un coût important et est peu disponible à l'heure actuelle.

LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION SIMPLE DE PHOTONS (SPECT)

Le principe est similaire à celui de la TEP, c'est-à-dire l'utilisation d'un radiotraceur. Mais dans le cas de la SPECT, il s'agit d'une émission monophotonique. Les images sont des projections qui seront ensuite reconstruites pour obtenir des images en trois dimensions.

L'examen est moins cher et plus disponible que la TEP. De plus, les traceurs utilisés ont une demi-vie plus longue, cela permet un intervalle entre l'injection et l'acquisition de l'image.

Cependant cet examen présente aussi quelques inconvénients : il est moins sensible, la résolution spatiale n'est pas uniforme et les traceurs disponibles sont moins nombreux.

LA SPECTROSCOPIE IRM

Il s'agit au départ d'une technique qui permet l'étude de la structure de molécules chimiques. Comme l'IRM, elle utilise un champ magnétique pour activer les noyaux, mais la mesure n'est pas, pour la spectroscopie, uniquement celle de H+, mais celle de tous les noyaux (31P, 13C, 19F, etc.).

La spIRM permet une analyse fonctionnelle cérébrale par l'observation du métabolisme et cela sans avoir recours à des radiotraceurs. Par exemple, la spIRM du proton (H+) permet l'identification de marqueurs de viabilité neuronale (N-acétyl-aspartate) et la spIRM du phosphore (31P) permet une analyse du métabolisme énergétique cellulaire (phosphocréatine, phosphate inorganique, ATP). La spIRM est, à l'heure actuelle, utilisée uniquement en recherche.

LA SPECTROMÉTRIE PROCHE DE L'INFRAROUGE (NIRS)

La spectrométrie proche de l'infrarouge se base sur l'absorption des rayonnements électromagnétiques par la matière. L'oxygénation et l'hémodynamique d'un tissu sont évaluées grâce à la différence d'absorption des rayons selon l'oxygénation de l'hémoglobine et de la myoglobine.

On obtient donc une image de l'activité cérébrale. Cette technique est aussi, pour l'instant, un outil de recherche.

LES POTENTIELS ÉVOQUÉS (PE)

Cette technique a pour principe l'enregistrement des ondes électriques perçues au niveau du système nerveux central. Les PE exogènes enregistrent les réponses des voies nerveuses à des stimuli spécifiques (auditifs, visuels ou somesthésiques). Les PE endogènes ou PE cognitifs sont, quant à eux, l'observation de certaines ondes au moment de la réalisation de tâches cognitives.

Pour les PE exogènes, on distinguera (i) les PEV ou potentiels évoqués visuels étudiant les voies visuelles, de l'œil aux aires visuelles ; (ii) les PEA ou potentiels évoqués auditifs étudiant les voies auditives, de la cochlée aux aires auditives et (iii) les PES ou potentiels évoqués somesthésiques étudiant les voies sensitives, des récepteurs sensitifs périphériques aux aires sensitives. Pour les PE endogènes on distinguera (i) le P300 ou onde ayant une déflexion positive survenant après 300 millisecondes lors d'une tâche cognitive comme la détection de stimuli ; (ii) la VCN ou Variation Contingente Négative, liée à l'anticipation d'un stimulus et (iii) la MMN (Mismatch negativity) ou négativité de discordance, traduisant un changement de stimulus.

La résolution temporelle des PE est très bonne, et ils permettent également une analyse précise des voies nerveuses. Un autre avantage est qu'il s'agit d'une technique peu coûteuse et très disponible.

ELECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'EEG permet la mesure de l'activité corticale au cours du temps grâce aux électrodes qui enregistrent l'activité électrique. L'examen est surtout utilisé en neurologie, notamment

dans le diagnostic de l'épilepsie, mais il a aussi un rôle en psychiatrie, en association par exemple avec la mesure des PE cognitifs.

Le tracé montre différents rythmes (rythme alpha : 8-13 Hz, bêta : 18-30 Hz, gamma : 30-200 Hz, delta : 0.5-4 Hz, thêta : 5-8 Hz, mu : 7-11 Hz) en fonction de l'activité cérébrale sous-jacente. Ces ondes, corrélées à l'activité cérébrale sous-jacente des sujets, représentent une imagerie cérébrale à haute résolution temporelle.

Elle a comme les PE un coût peu élevé et une très bonne disponibilité.

LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE

Technique proche de l'EEG, la MEG est basée sur la mesure des champs magnétiques créés par les flux électriques. Elle permet de la même façon que l'EEG, d'avoir une image de l'activité cérébrale, avec une haute résolution temporelle. Cependant, l'analyse est plus fine et permet des mesures cognitives plus complexes qu'avec l'EEG. Elle a aussi une meilleure résolution spatiale que l'EEG.

Par contre, le dispositif et l'équipement nécessaires à cet examen sont plus coûteux et moins disponibles que pour l'EEG.

UTILISATION DE LA NEUROIMAGERIE EN PSYCHIATRIE

INTRODUCTION

La neuroimagerie structurelle sert au diagnostic différentiel en clinique psychiatrique afin d'exclure un trouble dit neurologique (par exemple, un scanner cérébral en urgence permettant d'exclure une hémorragie cérébrale). La neuroimagerie fonctionnelle est quant à elle un outil de recherche en psychiatrie alors qu'elle est utilisée en clinique neurologique notamment pour les maladies dégénératives de type maladie d'Alzheimer. Pourtant, la neuroimagerie cérébrale fonctionnelle permet de faire le lien entre de multiples pathologies psychiatriques et leurs substrats neuroanatomiques. Plusieurs circuits ont déjà été mis en évidence comme dans les troubles de l'attention, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, la schizophrénie et le stress post-traumatique. Dans certaines pathologies on peut aussi mettre en évidence des liens plus précis, non plus seulement entre la pathologie générale et le changement d'activité cérébrale, mais, plus spécifiquement, entre un symptôme de cette pathologie et un changement d'activité au niveau d'un site particulier cérébral. Cela a été étudié notamment dans le trouble obsessionnel compulsif et la dépression.

Certaines études ont analysé l'activité cérébrale (1) au repos, (2) d'autres au cours de tâches : (i) exécutives, mnésiques ou cognitives, (ii) constituées de stimuli externes comme des images de visages ou des sons, ou de stimuli internes comme des images mentales, (iii) spécifiques ou non à la pathologie

observée, par exemple en induisant des symptômes spécifiques (tristesse, obsession, etc.). Ces différents modèles permettent de différencier une anomalie présente au repos d'une anomalie, déficit ou hyperactivation, se déclarant lors d'activités cérébrales précises, ce qui permet souvent une définition plus précise des anomalies décelées (Remijnse et al., 2006).

La difficulté en psychiatrie vient de la grande hétérogénéité des pathologies, de la grande variabilité (i) interindividuelle pour une même pathologie (comme la dépression) et (ii) intraindividuelle, au cours du temps, pour un même patient. Cela engendre une faible reproductibilité des études réalisées et nécessite de la part des chercheurs une bonne description des échantillons cliniques afin de mieux interpréter les résultats observés.

ENDOPHÉNOTYPE

Le génotype spécifique des pathologies psychiatriques est difficile à mettre en évidence. Par contre, le phénotype des pathologies psychiatriques est bien connu, ce sont les troubles psychiques rapportés et les comportements observés tant par le patient que par le spécialiste. Pour tenter d'approcher le génotype, le concept d'endophénotype ou phénotype intermédiaire a été proposé. L'endophénotype n'est pas directement observable – contrairement au phénotype – mais est plus facilement quantifiable et est plus proche du génotype que le phénotype. Un endophénotype doit être (i) associé à la maladie, (ii) contrôlé au moins partiellement par la génétique, (iii) objectivement mesurable et (iv) plus simple à étudier que le phénotype (Bigos et Hariri, 2007 ; Hariri et Weinberger, 2003 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Le fait que certaines pathologies ont un caractère génétique est communément admis. La question reste cependant de savoir quelle est l'anomalie transmise génétiquement. Dans le but d'une meilleure compréhension des maladies psychiatriques et de cette transmission génétique, la neuroimagerie peut permettre de faire un lien avec la génétique et servir à mettre en évidence des endophénotypes liés à une pathologie. Il s'agit de faire le lien entre certains polymorphismes génétiques et des circuits nerveux liés directement à des pathologies psychiatriques. L'imagerie cérébrale a déjà permis de faire ce lien dans différentes pathologies. Dans la schizophrénie par exemple, on a mis en évidence un lien entre le polymorphisme du gène de la catécholamine O-méthyltransférase (COMT) et des différences en IRMf au niveau du cortex préfrontal durant des tâches mnésiques, alors que la tâche en elle-même (phénotype) n'était pas différemment réalisée (Mitterschiffthaler et al., 2006).

Le fait d'utiliser la neuroimagerie pour mettre en évidence des endophénotypes permet d'être plus précis, plus sensible, plus objectif et plus proche de la génétique. Grâce à cela on pourrait mettre en évidence des sous-groupes à l'intérieur des pathologies et ainsi cibler des traitements appropriés.

DIAGNOSTIC

- ∞ En dehors de la psychiatrie, la neuroimagerie possède un rôle diagnostique primordial. La neuroimagerie structurelle peut
-

permettre, entre autres, la mise en évidence de tumeurs cérébrales, de certains foyers épileptogènes et de certains accidents vasculaires cérébraux. La neuroimagerie fonctionnelle quant à elle peut apporter des arguments en faveur d'un diagnostic de dégénérescence cérébrale, telle la maladie d'Alzheimer.

En psychiatrie, la neuroimagerie n'est pas utilisée pour le diagnostic précoce de pathologie, car la clinique prime de manière générale pour le diagnostic. Cependant, elle peut avoir une utilité dans certains troubles complexes où le diagnostic n'est pas clair cliniquement, ou lorsque le patient répond mal à un traitement. Dans de telles situations, une imagerie fonctionnelle peut mettre en évidence des anomalies de l'activité cérébrale, pouvant se révéler typiques d'une pathologie. Par exemple, dans le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), on retrouve des anomalies qui seraient spécifiques du trouble (Rubia et al., 1999 ; Rubia et al., 2005) et qui pourraient se révéler utiles devant une interrogation diagnostique chez un enfant.

Grâce aux techniques de neuroimagerie fonctionnelle, on peut aussi tenter de subdiviser les maladies psychiatriques en sous-types, selon les symptômes et leur corrélation en imagerie (Gustafsson et al., 2000).

Actuellement, les techniques de neuroimagerie ne sont pas utilisées dans la pratique habituelle de la psychiatrie, mais l'expansion de ces techniques et la compréhension grandissante des substrats neuroanatomophysiologiques des maladies psychiatriques pourraient, dans le futur, conférer un rôle diagnostique de plus en plus important à ces techniques.

TRAITEMENT

La neuroimagerie pourrait aussi devenir un outil important dans le traitement des maladies psychiatriques.

L'activité cérébrale observée avant traitement chez les patients qui sont par la suite de bons répondeurs au traitement pourrait être utilisée comme standard prédictif d'une bonne réponse à ce traitement. Ceci a été réalisé pour comparer des traitements pharmacologiques, mais aussi d'autres comme la thérapie comportementale dans le Trouble Obsessionnel Compulsif (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007).

On peut aussi comparer l'activité cérébrale de différentes pathologies qui sont traitées avec la même molécule chimique. Ces comparaisons permettent d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme des médicaments utilisés. Ainsi par exemple, on a pu déterminer que, si la fluoxétine était active dans la dépression et dans les TOC, ce n'était cependant pas par le même mécanisme d'action. En effet, les patterns d'activité pré- et post- traitement, et donc l'action du médicament, ne sont pas du tout les mêmes dans les deux pathologies (Evans et al., 2006).

La neuroimagerie peut s'avérer également utile dans la neurochirurgie des troubles psychiatriques. Tout d'abord elle permet une visualisation précise en préopératoire, ainsi qu'un contrôle postopératoire. Mais elle peut aussi, comme pour les

traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques, apporter un indice prédictif de la réponse au traitement chirurgical.

Grâce aux valeurs prédictives obtenues par la neuroimagerie, il serait alors possible de préconiser un traitement plutôt qu'un autre selon la prédiction d'efficacité. Cela pourrait être particulièrement intéressant dans les cas où le traitement est onéreux, ou dans les cas où le traitement présente des risques d'effets secondaires ou des risques de complications, comme c'est le cas en neurochirurgie.

ILLUSTRATIONS CLINIQUES DE L'INTÉRÊT DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE EN PSYCHIATRIE

Nous allons discuter de cinq pathologies psychiatriques pour lesquelles plusieurs études utilisant la neuroimagerie fonctionnelle ont été réalisées. Il ne s'agit bien sûr pas d'une revue exhaustive de ce qui a été étudié par la neuroimagerie en psychiatrie, mais bien d'illustrations d'application en recherche et en clinique. Pour chacune des pathologies présentées, nous allons préciser (i) les aires cérébrales impliquées, (ii) les fonctions cognitives perturbées et (iii) les applications cliniques qui en découlent.

Il faut signaler que les pathologies étudiées sont très hétérogènes et que les résultats des différentes études réalisées ne sont pas toujours concordants (reproductibilité variable des études). C'est pourquoi il est encore difficile à l'heure actuelle de définir, par des résultats statistiquement significatifs, les sites exacts impliqués et les processus cognitifs perturbés dans ces différentes pathologies. Parfois le nombre de sujets étudiés est faible et il est alors difficile d'obtenir des résultats statistiquement concluants au niveau de la population. Par ailleurs, il faut bien se rendre compte que plus une étude est sélective et contrôlée, plus elle sera reproductible, mais plus on s'éloignera des patients rencontrés en pratique clinique.

DÉPRESSION

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies décelées sont un déficit de perfusion au niveau cortical (préfrontal ventromédial, cingulaire et pariétal postérieur), des anomalies au niveau sous-cortical et limbique (région striatale, amygdalienne, hippocampique et thalamique) (Andreasen, 1997 ; Beauregard et al., 1998 ; Drevets, 1998 ; Drevets, 2003 ; Elliott et al., 1997 ; Evans et al., 2006 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Fonctions cognitives. De nombreux déficits cognitifs (mnésiques, attentionnels ou exécutifs) ont été mis en évidence dans la dépression par l'utilisation de différents tests (Chamberlain et Sahakian, 2006). De plus, certaines caractéristiques de la dépression ont été étudiées (exemple : l'humeur dépressive, l'attention spécifique pour des stimuli négatifs, les ruminations, l'agressivité liée à la dépression) (Dougherty et al., 2004 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. La neuroimagerie permet une meilleure compréhension de la maladie en faisant le lien entre la neurophysiologie et certaines caractéristiques de la dépression (Mitterschiffthaler et al., 2006). Ainsi, différentes études ont cherché à subdiviser la dépression en plusieurs sous-types et à voir quels étaient les corrélats cérébraux des différents symptômes du syndrome dépressif. Par exemple, Dougherty et al. ont comparé, en utilisant la TEP, (i) les épisodes dépressifs majeurs avec crise d'agressivité (MDD+A), (ii) les épisodes dépressifs majeurs sans crise d'agressivité (MDD-A) et (iii) des sujets contrôles au cours de l'induction de la colère (Dougherty et al., 2004). Ils ont ainsi vu que l'induction de la colère induisait une hyperactivation au niveau ventromédial du cortex préfrontal. Cette hyperactivation était significativement moins importante chez les sujets MDD+A. De plus, chez le sujet contrôle l'hyperactivation est associée à un déficit d'activation au niveau de l'amygdale, alors que chez le sujet MDD+A les variations préfrontales et amygdaliennes vont dans le même sens. Comme on connaît par ailleurs les liens entre le cortex ventromédial préfrontal et l'activité de l'amygdale (Johnstone et al., 2007), on comprend mieux que la régulation émotionnelle perturbée chez les patients déprimés est le résultat d'une dysconnectivité dans un réseau cortical et sous-cortical (Greicius et al., 2007 ; Seminowicz et al., 2004).

Par ailleurs, l'IRM fonctionnelle permet d'obtenir des images prédictives de l'efficacité d'un traitement (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007), grâce aux patterns d'activité cérébrale en pré-traitement qui varient selon qu'il s'agit d'un bon répondant ou non. Au niveau thérapeutique, signalons aussi l'utilisation de la neuroimagerie en neurochirurgie fonctionnelle (cingulotomie) dans les cas de dépressions sévères et réfractaires aux thérapeutiques habituelles. Celle-ci permettrait une visualisation préalable des sites à atteindre en chirurgie, une visualisation durant l'opération (système de neuronavigation), une visualisation ultérieure de l'acte réalisé, mais aussi peut-être une valeur prédictive de la neurochirurgie tout comme dans les traitements médicamenteux.

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)

Aires cérébrales impliquées. Une hyperactivation a été observée au niveau cortical (orbitofrontal et cingulaire antérieur), ainsi qu'au niveau sous-cortical (région striatale et thalamique) (Evans et al., 2006 ; Menzies et al., 2008 ; Mitterschiffthaler et al., 2006 ; Saxena et Rauch, 2000 ; Whiteside et al., 2004 ; Whiteside et al., 2006). Dans d'autres études, une réduction de l'activité corticale frontostriatale et une hyperactivité (peut-être compensatrice) des régions corticales (préfrontale dorso-latérale et cingulaire), ainsi qu'au niveau hippocampique et parahippocampique ont été mises en évidence (Rauch et al., 1997).

Fonctions cognitives. De nombreux tests ont mis en évidence plusieurs déficits cognitifs chez les patients obsessionnels-compulsifs (Chamberlain et al., 2005). Les inhibitions cognitive et comportementale pourraient être des marqueurs endophénotypiques du trouble. Utilisant un autre paradigme dans ce

trouble (tâche d'apprentissage réversible qui consiste à apprendre à détecter une cible d'une manière puis de la manière inverse) une étude a exploré les circuits de la récompense, ceux de la punition et les changements affectifs qui découlent de l'activation de ces deux circuits (Remijnse et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. Certaines études ont subdivisé le trouble obsessionnel compulsif par symptômes (Mitterschiffthaler et al., 2006) (lavage, vérification et accumulation) et elles tendent à montrer que les différents symptômes sont influencés par des voies nerveuses distinctes (Mataix-Cols et al., 2004).

La neuroimagerie peut aussi servir à la prédiction de réponse au traitement (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007). Il existe, tout comme pour la dépression, des patterns d'activité cérébrale en prétraitement différents pour les répondeurs ou les non répondeurs au traitement. Par exemple, les bons répondeurs au traitement par inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine (ISRS) auraient une hypoactivation orbitofrontale gauche, alors qu'au contraire, les bons répondeurs au traitement par thérapies comportementales auraient plutôt une hyperactivation de ce site (Evans et al., 2006). Dans une autre étude, un lien entre un déficit de l'activité orbitofrontale, une hyperactivité du cortex cingulaire postérieur et une bonne réponse au traitement par fluvoxamine a été mis en évidence chez des patients spécifiquement atteints de TOC avec thème de contamination (Rauch et al., 2002). Certaines recherches ont aussi été réalisées pour tenter de trouver des loci qui pourraient prédire une bonne réponse à la neurochirurgie. Une étude a ainsi été réalisée, de façon rétrospective chez des patients présentant un TOC et ayant subi une cingulotomie antérieure. Une relation entre les bons répondeurs (évalués selon l'échelle Y-BOCS) et une augmentation du métabolisme au niveau cingulaire postérieur droit a été mise en évidence (Rauch et al., 2001).

LE STRESS POST TRAUMATIQUE (PTSD)

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies décelées dans le PTSD se situeraient au niveau cortical (préfrontal médial, frontal inférieur, cingulaire antérieur) et au niveau limbique (régions amygdalienne et hippocampique) (Bremner, 2007 ; Hull, 2002 ; Phan et al., 2006 ; Rauch et al., 2006 ; Rossi et al., 2006 ; Shin et al., 2004). Des études réalisées en TEP comparent des vétérans de la guerre du Vietnam avec et sans PTSD et des sujets contrôles (Rauch et al., 2006 ; Shin et al., 2004). Une étude montre un déficit d'activité au niveau du cortex préfrontal médial et une hyperactivité au niveau amygdalien, ces deux anomalies étant inversement proportionnelles, durant la symptomatologie du PTSD (reviviscence des événements traumatisants) (Rauch et al., 2006). Par contre, dans une autre étude, les deux zones citées sont hypoactivées et les anomalies observées seraient proportionnelles à l'ampleur des symptômes (Shin et al., 2004).

Fonctions cognitives. De nombreuses fonctions cognitives seraient perturbées, comme les troubles mnésiques (Bremner, 2007 ; Hull, 2002 ; McNally, 2006), le conditionnement à la

peur, l'habituation, l'extinction, les interactions cognitives et émotionnelles, le traitement d'informations émotionnelles relatives à soi et aux autres (Liberzon et Sripada, 2008 ; Rauch et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. Les études en imagerie cérébrale ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du PTSD. (i) De manière générale, le système limbique serait relié à la mémoire autobiographique épisodique, à l'anxiété et à la peur. L'amygdale aurait un rôle dans l'acquisition des associations engendrant la peur et l'hippocampe dans l'appréciation de la sécurité de l'environnement, dans l'apprentissage et la mémoire (Rauch et al., 2006). (ii) Au niveau cortical, le cortex préfrontal aurait un rôle dans l'attention portée aux stimuli liés au traumatisme, dans les réponses à la peur et dans la mémoire verbale (Hull, 2002 ; Rauch et al., 2006). De plus, le cortex médial préfrontal serait impliqué dans la contextualisation des stimuli, et la dérégulation de cette fonction de contextualisation jouerait un rôle clé dans la constitution des symptômes du PTSD (Liberzon et Sripada, 2008). Au niveau frontal inférieur, l'aire de Broca jouerait un rôle dans l'expression, la communication et la description de l'expérience traumatisante. Enfin, le cortex cingulaire aurait un rôle dans les réponses émotionnelles (Hull, 2002).

Les applications cliniques décrites jusqu'à présent sont surtout d'ordre thérapeutique. Premièrement, la neuroimagerie a un rôle dans la recherche de cible thérapeutique (Hull, 2002 ; Rossi et al., 2006) : par exemple, on cherche à prévenir, stopper ou inverser les dommages hippocampiques (Hull, 2002). Ensuite, une hypothèse a été émise selon laquelle la stimulation transcrânienne magnétique au niveau dorsolatéral préfrontal serait bénéfique dans les symptômes d'évitement et d'anxiété (Rossi et al., 2006). Enfin, grâce à la neuroimagerie, on a pu faire le lien entre la difficulté à réaliser des thérapies basées sur l'expression verbale dans le PTSD et l'hypoactivité perçue au niveau de l'aire de Broca (Hull, 2002).

SCHIZOPHRÉNIE

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies mises en évidence se situent au niveau cortical (préfrontal -déficit d'activation-, temporal -suractivation-, pariétal et cingulaire), au niveau sous-cortical et limbique (striatal, thalamique et parahippocampique) et au niveau du cervelet (Andreasen, 1997 ; Haenschel et al., 2007 ; Heckers et al., 1999 ; Hugdahl et al., 2004 ; Rubia et al., 2001).

Fonctions cognitives. De nombreux domaines cognitifs sont altérés chez les patients schizophrènes : l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire de travail verbale et visuospatiale, d'autres types de mémoire comme la mémoire sémantique et épisodique, et l'apprentissage (Frangou et al., 2008 ; Kuperberg et Heckers, 2000 ; Mortimer, 1997 ; Sharma et Antonova, 2003 ; Tyson et al., 2006 ; Weinberger et Gallhofer, 1997).

Implications générales et applications cliniques. La neuroimagerie permet de proposer des sous-types cliniques (endophénotypes) de la schizophrénie. On a pu, par exemple, montrer que

les anomalies frontales étaient plutôt associées à une schizophrénie déficitaire (prédominance de symptômes négatifs), alors que les anomalies temporales étaient plutôt associées à une schizophrénie non déficitaire (Heckers et al., 1999).

Une autre façon de caractériser la schizophrénie est de la différencier sur un mode temporel. Ainsi, on a essayé d'établir la différence entre l'état psychotique et le trait psychotique. Pour un même patient, l'activité cérébrale sera différente dans le temps, suite à la prise du traitement neuroleptique. Le déficit d'activation fronto-thalamo-cortical gauche est plutôt lié au trait psychotique, alors que le déficit au niveau du circuit droit est plutôt lié à l'état psychotique (Mendrek et al., 2004).

Différents troubles cognitifs ont pu être associés à des modulations du métabolisme cérébral. L'IRM fonctionnelle associée à des tâches arithmétiques a montré une diminution de l'activation au niveau préfrontal et une suractivation (peut-être compensatrice) au niveau pariétal (Hugdahl et al., 2004). Certaines études ont étudié les hallucinations. On a pu montrer des diminutions du flux sanguin au niveau du centre de la parole et de l'aire motrice secondaire chez les personnes présentant des phénomènes hallucinatoires. Des examens réalisés durant les hallucinations ont pu, quant à eux, montrer une activation au niveau du cortex cingulaire antérieur, du striatum, du thalamus, au niveau parahippocampique et du cervelet (Andreasen, 1997). D'autres études ont étudié la mémoire : par exemple une étude a utilisé les PE pour étudier la mémoire de travail (Haenschel et al., 2007). Grâce aux PEV et à l'IRM fonctionnelle, associés à des tâches de mémoire visuelle (encodage et restitution), elle a pu mettre en évidence un déficit visuel (au niveau des potentiels évoqués) et une diminution de l'activation des aires visuelles associées en IRM fonctionnelle. Cela suggère un déficit précoce de traitement de l'information (processing) dans la schizophrénie.

TROUBLE DU DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ (TDAH)

Aires cérébrales impliquées. La majorité des études montrent des anomalies au niveau cortical sous forme soit d'une hypoactivité (ventrolatéral préfrontal et cingulaire antérieur) soit d'une

hyperactivité (aires sensibles primaires) ainsi que des anomalies sous-corticales (striatum) et cérébelleuses (Bush et al., 1999 ; Bush et al., 2005 ; Durston, 2003 ; Gustafsson et al., 2000 ; Kelly et al., 2007 ; Lou et al., 1984 ; Lou et al., 1989 ; Lou et al., 1990 ; Lou et al., 1998 ; Mitterschiffthaler et al., 2006 ; Pliszka et al., 2006 ; Rubia et al., 1999 ; Rubia et al., 2005 ; Shaw et al., 2007).

Fonctions cognitives. Le déficit mis en évidence se situerait au niveau des fonctions exécutives, qui comprennent la manière dont vont être planifiés les actes de résolution d'un problème, la capacité de résolution des problèmes, la mémoire de travail, l'inhibition des actes inappropriés et la possibilité de les remplacer par d'autres appropriés (voir par exemple (Castellanos et al., 2006 ; Nichols et Waschbusch, 2004).

Implications générales et applications cliniques. Différents troubles cognitifs ont été corrélés à une modulation de l'activité cérébrale. Ainsi, l'anomalie décrite au niveau des aires sensibles primaires (Shaw et al., 2007) pourrait être reliée à un hyperfonctionnement des processus sensitifs. Le déficit au niveau cingulaire serait, lui, plus particulièrement lié au déficit d'attention, de motivation, à l'inhibition et à la prise de décision (Bush et al., 1999). Plusieurs études se sont intéressées au contrôle de l'inhibition chez les patients TDAH (Pliszka et al., 2006 ; Rubia et al., 2005). Par exemple, chez les patients ayant un TDAH, il y a un défaut d'activation du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal ventrolatéral gauche, après un échec d'inhibition (Pliszka et al., 2006). De plus, chez des patients TDAH exempts de tout traitement pharmacologique, une diminution d'activation du cortex préfrontal inférieur droit surviendrait lorsque l'inhibition motrice est un succès et surviendrait au niveau du cortex cingulaire postérieur et du précuneus lorsque l'inhibition est un échec (Rubia et al., 2005). Ces études nous montrent que les patients TDAH auraient de moins bonnes réponses à l'erreur et au conflit.

Par ailleurs, d'un point de vue étiopathogénique, le TDAH serait divisé en un trouble neurodéveloppemental lié à un déficit au niveau du lobe frontal et en un trouble cognitivo-moteur lié à des anomalies temporales, cérébelleuses et sous-corticales (Gustafsson et al., 2000).

CONCLUSION

Bien que réservée longtemps à la recherche, l'imagerie cérébrale pourrait bientôt prendre une place de plus en plus importante en clinique tant (i) pour l'identification d'endophénotypes permettant de se rapprocher du génotype de certains troubles psychiques que (ii) pour la mise au point diagnostique et (iii) pour la prédiction de réponse à un traitement.

Les méthodes d'imagerie sont nombreuses et permettent, seules ou en association, de mettre l'accent sur la structure du cerveau (résolution structurelle) et / ou sur le fonctionnement des régions cérébrales, ainsi que d'avoir une idée quant au déroulement temporel des événements neuronaux perturbés (résolution temporelle).

Nous avons illustré brièvement les applications cliniques de la neuroimagerie en présentant cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie).

RÉSUMÉ

La neuroimagerie cérébrale a une place grandissante en psychiatrie. Au départ uniquement structurelle, elle permet une meilleure compréhension de la physiopathologie des troubles psychiatriques par ses applications fonctionnelles. Même si les premières utilisations de l'imagerie en psychiatrie étaient réservées à la recherche scientifique, de nombreux rôles potentiels tant pour le diagnostic que pour le traitement semblent émerger. Nous présentons dans cet article les différents outils

d'imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle. Ensuite nous évoquons la place de ces outils en psychiatrie tant pour la recherche que pour la clinique. Enfin, nous décrivons brièvement les régions cérébrales impliquées et quelques illustrations cliniques de la neuroimagerie cérébrale dans cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie).

RÉFÉRENCES

- Andreasen N.C.** Linking mind and brain in the study of mental illnesses : a project for a scientific psychopathology. *Science* 275, 1586-1593 (1997).
- Beauregard M., Leroux J.M., Bergman S., Arzoumanian Y., Beaudoin G., Bourgouin P., Stip E.** The functional neuroanatomy of major depression : an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9, 3253-3258 (1998).
- Bigos K.L., Hariri A.R.** Neuroimaging : technologies at the interface of genes, brain, and behavior. *Neuroimaging Clin N Am* 17, 459-467, viii (2007).
- Bremner J.D.** Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 17, 523-538, ix (2007).
- Bush G., Frazier J.A., Rauch S.L., Seidman L.J., Whalen P.J., Jenike M.A., Rosen B.R., Biederman J.** Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45, 1542-1552 (1999).
- Bush G., Valera E.M., Seidman L.J.** Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder : a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57, 1273-1284 (2005).
- Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Milham M.P., Tannock R.** Characterizing cognition in ADHD : beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10, 117-123 (2006).
- Chamberlain S.R., Blackwell A.D., Fineberg N.A., Robbins T.W., Sahakian B.J.** The neuropsychology of obsessive compulsive disorder : the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 29, 399-419 (2005).
- Chamberlain S.R., Sahakian B.J.** The neuropsychology of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep* 8, 458-463 (2006).
- Dougherty D.D., Rauch S.L., Deckersbach T., Marci C., Loh R., Shin L.M., Alpert N.M., Fischman A.J., Fava M.** Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Arch Gen Psychiatry* 61, 795-804 (2004).
- Drevets W.C.** Functional neuroimaging studies of depression : the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49, 341-361 (1998).
- Drevets W.C.** Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985, 420-444 (2003).
- Durston S.** A review of the biological bases of ADHD : what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9, 184-195 (2003).
- Elliott R., Baker S.C., Rogers R.D., O'leary D.A., Paykel E.S., Frith C.D., Dolan R.J., Sahakian B.J.** Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task : a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 27, 931-942 (1997).
- Evans K.C., Dougherty D.D., Pollack M.H., Rauch S.L.** Using neuroimaging to predict treatment response in mood and anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 18, 33-42 (2006).
- Frangou S., Hadjulis M., Vourdas A.** The Maudsley early onset schizophrenia study : cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull* 34, 52-59 (2008).
- Greicius M.D., Flores B.H., Menon V., Glover G.H., Solvason H.B., Kenna H., Reiss A.L., Schlagterberg A.F.** Resting-state functional connectivity in major depression : abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429-437 (2007).
- Gustafsson P., Thernlund G., Ryding E., Rosen I., Cederblad M.** Associations between cerebral blood-flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electro-encephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Acta Paediatr* 89, 830-835 (2000).
- Haenschel C., Bittner R.A., Haertling F., Rotarska-Jagiela A., Maurer K., Singer W., Linden D.E.** Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia : a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1229-1240 (2007).
- Hariri A.R., Weinberger D.R.** Imaging genomics. *Br Med Bull* 65, 259-270 (2003).
- Heckers S., Goff D., Schacter D.L., Savage C.R., Fischman A.J., Alpert N.M., Rauch S.L.** Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56, 1117-1123 (1999).
- Hugdahl K., Rund B.R., Lund A., Asbjornsen A., Egeland J., Erslund L., Landro N.I., Roness A., Stordal K.I., Sundet K., Thomsen T.** Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry* 161, 286-293 (2004).
- Hull A.M.** Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review. *Br J Psychiatry* 181, 102-110 (2002).
- Johnstone T., Van Reekum C.M., Urry H.L., Kalin N.H., Davidson R.J.** Failure to regulate : counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 27, 8877-8884 (2007).
- Kelly A.M., Margulies D.S., Castellanos F.X.** Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 9, 401-407 (2007).
- Kobayashi N., Kato M., Hoeft F.** [Contribution of neuroimaging in the prediction of outcome in neuropsychiatric disorders and learning disabilities]. *Brain Nerve* 59, 1203-1210 (2007).
- Kuperberg G., Heckers S.** Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 10, 205-210 (2000).
- Laureys S., Peigneux P., Goldman S.** in *Brain imaging.*, New York, 155-166 (2002).
- Liberzon I., Sripada C.S.** The functional neuroanatomy of PTSD : a critical review. *Prog Brain Res* 167, 151-169 (2008).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.** Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 41, 825-829 (1984).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P., Borner H., Nielsen J.B.** Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46, 48-52 (1989).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.** Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 335, 8-11 (1990).

- Lou H.C., Andresen J., Steinberg B., McLaughlin T., Friberg L.** The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 5, 67-74 (1998).
- Mataix-Cols D., Wooderson S., Lawrence N., Brammer M.J., Speckens A., Phillips M.L.** Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61, 564-576 (2004).
- Mazziota J.C., Frackowiak R.S.** in *The study of Human Disease with Brain Mapping methods.*, San Diego., 3-31 (2000).
- Mcnally R.J.** Cognitive abnormalities in post-traumatic stress disorder. *Trends Cogn Sci* 10, 271-277 (2006).
- Mendrek A., Laurens K.R., Kiehl K.A., Ngan E.T., Stip E., Liddle P.F.** Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 185, 205-214 (2004).
- Menzies L., Chamberlain S.R., Laird A.R., Thelen S.M., Sahakian B.J., Bullmore E.T.** Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 525-549 (2008).
- Mitterschiffthaler M.T., Ettinger U., Mehta M.A., Mataix-Cols D., Williams S.C.** Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging* 23, 851-861 (2006).
- Mortimer A.M.** Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 56, 789-795 (1997).
- Nichols S.L., Waschbusch D.A.** A review of the validity of laboratory cognitive tasks used to assess symptoms of ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev* 34, 297-315 (2004).
- Phan K.L., Britton J.C., Taylor S.F., Fig L.M., Liberzon I.** Corticolimbic blood flow during nontraumatic emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 184-192 (2006).
- Pliszka S.R., Glahn D.C., Semrud-Clikeman M., Franklin C., Perez R., 3rd, Xiong J., Liotti M.** Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry* 163, 1052-1060 (2006).
- Rauch S.L., Savage C.R., Alpert N.M., Dougherty D., Kendrick A., Curran T., Brown H.D., Manzo P., Fischman A.J., Jenike M.A.** Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 568-573 (1997).
- Rauch S.L., Dougherty D.D., Cosgrove G.R., Cassem E.H., Alpert N.M., Price B.H., Nierenberg A.A., Mayberg H.S., Baer L., Jenike M.A., Fischman A.J.** Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 50, 659-667 (2001).
- Rauch S.L., Shin L.M., Dougherty D.D., Alpert N.M., Fischman A.J., Jenike M.A.** Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 27, 782-791 (2002).
- Rauch S.L., Shin L.M., Phelps E.A.** Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research – past, present, and future. *Biol Psychiatry* 60, 376-382 (2006).
- Remijnse P.L., Nielen M.M., Van Balkom A.J., Cath D.C., Van Oppen P., Uylings H.B., Veltman, D.J.** Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 1225-1236 (2006).
- Rossi S., Cappa S.F., Olivelli M., De Capua A., Bartalini S., Rossini P.M.** rTMS for PTSD: induced merciful oblivion or elimination of abnormal hypermnesia? *Behav Neurol* 17, 195-199 (2006).
- Rubia K., Overmeyer S., Taylor E., Brammer M., Williams S.C., Simmons A., Bullmore E.T.** Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 156, 891-896 (1999).
- Rubia K., Russell T., Bullmore E.T., Soni W., Brammer M.J., Simmons A., Taylor E., Andrew C., Giampietro V., Sharma T.** An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res* 52, 47-55 (2001).
- Rubia K., Smith A.B., Brammer M.J., Toone B., Taylor E.** Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 162, 1067-1075 (2005).
- Saxena S., Rauch S.L.** Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23, 563-586 (2000).
- Seminowicz D.A., Mayberg H.S., Mcintosh A.R., Goldapple K., Kennedy S., Segal Z., Rafi-Tari S.** Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metaanalysis. *Neuroimage* 22, 409-418 (2004).
- Sharma T., Antonova L.** Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 26, 25-40 (2003).
- Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J.P., Greenstein D., Clasen L., Evans A., Giedd J., Rapoport J.L.** Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 19649-19654 (2007).
- Shin L.M., Orr S.P., Carson M.A., Rauch S.L., Macklin M.L., Lasko N.B., Peters P.M., Metzger L.J., Dougherty D.D., Cannistraro P.A., Alpert N.M., Fischman A.J., Pitman R.K.** Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 61, 168-176 (2004).
- Shulman R.G.** Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 158, 11-20 (2001).
- Tyson P.J., Laws K.R., Flowers K.A., Tyson A., Mortimer A.M.** Cognitive function and social abilities in patients with schizophrenia: relationship with atypical antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 60, 473-479 (2006).
- Weinberger D.R., Gallhofer B.** Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 12 Suppl 4, S29-36 (1997).
- Whiteside S.P., Port J.D., Abramowitz J.S.** A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 132, 69-79 (2004).
- Whiteside S.P., Port J.D., Deacon B.J., Abramowitz J.S.** A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 146, 137-147 (2006).

M. Desseilles

Université de Liège, Service de Psychiatrie et de
Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège

LIENS ENTRE INTENSITÉ DU STRESS PERÇU, PLAINTES SOMATIQUES, CORTISOLÉMIE MATINALE ET POTENTIELS ÉVOQUÉS

PERCEIVED STRESS INTENSITY, LINKS TO SOMATIZATION, MORNING CORTISOL AND EVENT RELATED POTENTIALS

Sany Dupont, Daniel Neu, Léon From, Isabelle Vandennebe, Paul Verbanck, Philippe Corten¹

INTRODUCTION : LINKS BETWEEN STRESS, DIFFERENT MEDICAL CONDITIONS OR MENTAL DISORDERS HAVE OFTEN BEEN MENTIONED. ENVIRONMENTAL STRESS HAS BEEN ACKNOWLEDGED AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES, METABOLIC OR AFFECTIVE DISORDERS.

OBJECTIVES : THE PRESENT STUDY INVESTIGATED DESCRIPTIVE LINKING BETWEEN PERCEIVED STRESS INTENSITY, AND SOMATIC COMPLAINTS, ALTERED MORNING CORTISOL OR ELECTROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENTS AS EVENT RELATED POTENTIALS (ERP) AS THE NEGATIVE CONTINGENT VARIANT (NCV).

METHODS : WE ANALYZED RETROSPECTIVELY THE DATA OF 376 PATIENTS ADDRESSED TO A SPECIALIZED STRESS CLINIC OF A GENERAL UNIVERSITY HOSPITAL. MENTAL EVALUATION, ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTING (ERP AND EEG) AND FULL MORNING BLOOD SAMPLE WERE COLLECTED. PERCEIVED STRESS INTENSITY WAS MEASURED WITH THE COHEN STRESS INTENSITY SCALE. BETWEEN GROUP COMPARISONS, REGARDING STRESS INTENSITY, AND CORRELATIONS BETWEEN SYMPTOM INTENSITY AND PHYSIOLOGICAL OR BIOLOGICAL PARAMETERS WERE CARRIED OUT.

RESULTS : PREVALENCE OF CERTAIN SYMPTOMATIC COMPLAINTS AS FATIGUE, EARLY MORNING AROUSAL AND CERVICAL MYALGIAS OR CONCENTRATION PROBLEMS INCREASED WITH PERCEIVED STRESS INTENSITY. DESPITE HIGHER CORTISOL LEVELS IN 28,7% PERCEIVED STRESS INTENSITY DID NOT SHOW SIGNIFICANT CORRELATION WITH MORNING CORTISOL. 71,6% OF THE PATIENTS PRESENTED WITH POSITIVE LATENT TETANIA TEST (LTT) AND NEGATIVE CONTINGENT VARIANT (NCV) ON ERP SHOWED SLOWER REACTION TIMES IN 31,7% OF THE STUDIED SAMPLE. NEVERTHELESS THESE ALTERATIONS WERE ALSO NOT SIGNIFICANTLY RELATED TO STRESS INTENSITY. PATIENTS WITH ABNORMAL NCV SHOWED A TREND TOWARDS ELEVATED MORNING CORTISOL ($P=0,0532$).

CONCLUSIONS : COMPLAINTS OF DAYTIME FATIGUE SEEM LINKED TO PERCEIVED STRESS INTENSITY. ALTHOUGH THE PRESENT STUDY FAILED TO ESTABLISH CLEAR EVIDENCE FOR A CORRELATION BETWEEN SUBJECTIVE STRESS INTENSITY AND OBJECTIVE ALTERED FUNCTION, THIS COULD PERHAPS PARTIALLY EXPLAINED BY CHRONOBIOLOGICAL CHANGINGS IN THESE PATIENTS. FURTHER RESEARCH SHOULD FOCUS ON DYNAMIC CORTISOL LEVELS AND OTHER VIGILANCE TESTING.

Key words : Stress intensity, Morning cortisol, Cohen scale, Somatic symptoms, Event related potentials

INTRODUCTION

Le terme stress est issu du latin *strigere* qui signifie serrer, presser.

Ce mot apparaît vers 1940 et dès 1963, l'endocrinologue Hans Selye l'utilise en médecine (Selye, 1963)

C'est une contrainte, un ensemble de réactions physiologiques et psychologiques se manifestant lorsqu'une personne est soumise à un certain changement de situation. Le stress peut donc aussi se manifester par des problèmes généraux de l'adaptation (Selye, 1963, Cohen et al., 1996). Des réactions réflexes de l'organisme, agissant contre les agressions extérieures, peuvent être déclenchées. Ces réactions sont alors d'ordre nerveux ou hormonal. Cela permet généralement une mobilisation de forces physiques et mentales (ex. accélération du rythme cardiaque et respiratoire).

Une exposition à un stress répété ou chronique peut mener à un épuisement de ces systèmes ou du fonctionnement global

de l'organisme, entraîner de la fatigue ou augmenter le risque d'apparition de troubles cardio-vasculaires (Dantzer, 1995).

Le terme stress désigne à la fois l'agent responsable, la réaction à cet agent et l'état dans lequel se trouve celui qui réagit (Dantzer, 1995). Dans le domaine du travail, on parle de « burn out » ou de syndrome d'épuisement professionnel (Maslach et al., 1986 ; Corten et al., 1994).

Le stress chronique peut donc induire une réaction non spécifique des systèmes nerveux, endocriniens, métaboliques et immunitaires afin d'adapter les fonctions de l'organisme à la situation et il semblerait que cette réaction soit proportionnelle au degré et à l'intensité du stress (Dantzer, 1995).

Le stress produit une élévation des corticoïdes secondaire à une augmentation de la sécrétion d'ACTH (adrenocortico-trophique hormone ou corticotropine), elle-même régulée par la CRH (corticotropin-releasing hormone ou corticolibérine) produite par les neurones parvocellulaires

¹ CHU Brugmann, Clinique du Stress, Service de Psychiatrie, Université Libre de Bruxelles (U.L.B.)

du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cette dernière est aussi présente en quantité importante au niveau de l'amygdale. L'ACTH va moduler la sécrétion de glucocorticoïdes (cortisol, cortisone) par la corticosurrénale (Guyton, 2003).

Le cortisol agit sur l'hypothalamus, l'hippocampe et l'amygdale et participe à la régulation de l'immunité (Guyton, 2003). La sécrétion de cortisol répond à un rythme circadien avec un nadir à 4 heures du matin, l'acrophase étant située entre 6 et 8 heures (Guyton, 2003).

Mis à part des manifestations systémiques (Rief et al., 2000 ; Chandola et al., 2006), des symptômes psychologiques voire des troubles mentaux peuvent apparaître dans le contexte d'une exposition prolongée à des taux de cortisol circulant élevés.

Différentes études ont établi un lien entre une exposition chronique au corticostéroïdes et un déficit des fonctions cognitives chez l'homme (Lupien et al., 2005 ; Maheu et al., 2005 ; Pruessner et al., 2007).

Une corrélation positive entre le niveau de la cortisolémie et des temps de réaction plus longs à des tests neurocognitifs a également été mise en évidence (Cho et al., 2000).

Le stress peut perturber le processus d'encodage et de restitution de la mémoire épisodique. Cette fonction est attribuée en partie à l'hippocampe (Stein-Behrens et al., 1994, Gallagher et al., 1996 ; Sheline et al., 1999 ; Dayer, 2003 ; Murahami et al., 2005 ; Perera et al., 2007). Étant donnée la densité particulièrement élevée des récepteurs aux corticoïdes au niveau de l'hippocampe, des liens entre le stress, la cortisolémie et le volume hippocampique, ont été mentionnés (Lupien et al., 2005). Il semble qu'un processus neurodégénératif au niveau de l'hippocampe puisse être partiellement attribué à des taux circulants élevés de cortisol (Lupien et al., 2005 ; Wooley et al., 1990 ; Sheline et al., 1999). Des altérations dans l'expression de facteurs neurotrophiques comme le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ont été impliquées dans cette dégénérescence de l'hippocampe induite par le stress (Stein-Behrens, 1994 ; Sheline et al., 1999).

Les potentiels évoqués cognitifs et la partie variation contingente négative (VCN), donnent des informations sur l'organisation et la régulation du fonctionnement cognitif au niveau du système nerveux central et peuvent permettre d'approcher les troubles attentionnels, être un marqueur des difficultés de prise de décision (trouble fréquent dans les états de stress). La VCN pourrait être une manière d'appréhender indirectement la fonction hippocampique (Timsit-Berthier, 2003).

Le cortisol accélère également la lipolyse et est impliqué de manière réciproque dans le métabolisme lipidique. Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol dans le cortex surrénalien et exerce des effets lipolytiques au niveau des tissus adipeux, (Ruffolo et al., 1991) ce qui augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol. Cette stimulation de la lipolyse potentialise l'action lipolytique d'autres hormones comme l'adrénaline (Ader et al., 2006). Des relations entre le

métabolisme glucido-lipidique (et la cholestérolémie en particulier), le stress et différents troubles mentaux ont été décrites, mais les résultats restent controversés (Jakovljevic et al., 2007).

Par ailleurs, des symptômes de fatigue invalidante et de myalgies ont également été mis en relation précédemment avec des plaintes de stress (Roth et al., 2005, Sherman et al., 2006). Raison pour laquelle nous nous sommes intéressés au test de tétanie latente. En effet, il semble exister un recouvrement important par le symptôme d'hyperventilation entre des pathologies telles que la spasmophilie, la fibromyalgie, la fatigue chronique et le stress pathologique. Des associations avec le trouble panique ont aussi été montrées (Meuret et al., 2004).

La clinique du stress fait partie du service de Psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Brugmann (Université Libre de Bruxelles). Les patients se présentent souvent spontanément dans des contextes de stress professionnel (81,2 % des cas). Environ un quart des patients (22,2 %) évoquent l'existence d'un harcèlement moral et 6,3 % se plaignent de symptômes douloureux de type arthralgies ou myalgies. En ce qui concerne le profil des patients ayant fréquenté notre clinique durant les trois ans de la période d'observation (2003-2005), le sex ratio montrait 47 % de femmes, une moyenne d'âge globale de 42 ans ($\pm 0,947$), la plupart des patients vivaient en couple et avaient des enfants (71 % des patients étaient mariés ou vivaient en concubinage). Les employés (57,3 %) et les patients ayant fait des études supérieures ou universitaires (32,2 %) présentaient les plus grandes proportions de la population étudiée. 63 % des patients travaillaient à temps plein (Site web, homepage de P. Corten).

L'idée de cette étude est née de notre observation clinique quotidienne. Les patients « stressés » semblaient souvent présenter un certain tableau de plaintes somatiques associées. Nous nous sommes donc orientés vers la recherche d'un lien entre l'intensité du stress perçu évalué via le questionnaire de Cohen et Williamson (Cohen et al., 1988) et la cortisolémie matinale. Dans un deuxième temps nous nous sommes intéressés aux résultats de la VCN en nous basant sur l'hypothèse d'un rapport entre stress, cortisolémie (élevée ou non) et troubles cognitifs.

Nos objectifs étaient les suivants : décrire les relations entre l'intensité du stress, la présence et la fréquence de certains symptômes et enfin mettre en évidence des liens éventuels avec les résultats biologiques ou électrophysiologiques.

MÉTHODE

PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une période d'un peu moins de trois ans.

Parmi les patients ayant consulté à la clinique du stress entre janvier 2003 et décembre 2005, 480 répondaient à la définition du syndrome de stress pathologique (définition de la loi du 4 août 1966 relative au bien être des travailleurs) : état de

tension persistante vécu négativement où le sujet n'est pas (ou ne se sent plus) capable de répondre adéquatement aux tâches qu'il doit accomplir ; où cette inadéquation peut avoir des conséquences significatives ; où cet état se marque par des répercussions psychologiques, somatiques ou sociales. De ces 480 patients, nous avons sélectionné ceux pour lesquels nous pouvions disposer des données les plus complètes notamment en ce qui concerne les résultats biologiques et physiologiques et éliminé ceux correspondant aux critères d'exclusion. L'échantillon final était de 376 patients.

Systématiquement, nous avons procédé à un premier entretien semi-structuré comprenant une anamnèse systématisée complète basée sur les critères du DSM IV (permettant de clarifier au mieux le motif de venue, les plaintes psychologiques et somatiques). La présence d'un épisode dépressif majeur, de troubles psychotiques ou bipolaires ont été considérés comme critères d'exclusion. Par contre des troubles anxieux co-morbides ont pu être inclus. Ensuite, nous avons établi avec le patient une liste de symptômes physiques avec un codage dichotomique et auto remplissage.

MESURES BIOLOGIQUES ET ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

Nous avons effectué un bilan complémentaire comprenant une biologie sanguine, un test de tétanie latente (TTL), des potentiels évoqués cognitifs (PEC) avec VCN, un électroencéphalogramme (EEG) et des testings psychométriques.

- Le TTL est effectué afin d'objectiver l'impact physiologique du stress sur les tensions musculaires évoquées. L'application d'un garrot à l'aide du brassard d'un sphygmomanomètre de tension permet de mettre un muscle en état de stress hypoxique relatif. Ensuite, est appliquée une impulsion électrique au bout de l'index. La durée et l'intensité de la contraction sont mesurées par électromyographie. Nous avons considéré un TTL positif lorsque qu'une réaction de tétanie est observée.
- La variation contingente négative (VCN) est un terme descriptif employé à l'origine par Walter WG (Walter, 1964a, 1964b). Elle permet d'objectiver si des troubles cognitifs se manifestent par des altérations électrophysiologiques permanentes. Il s'agit d'une onde de grande amplitude, négative, fronto-centrale. Elle reflète plus généralement l'activité cérébrale préalable au mouvement. Elle est reconnue comme le témoin de l'acte intentionnel. Elle est obtenue par enregistrement électroencéphalographique. Les variations du potentiel de repos cortical sont évoquées chez l'homme par certains stimuli impératifs (éclairs, clics, stimulations tactiles) auxquels le sujet doit répondre le plus rapidement possible et elles s'accroissent pendant la préparation à l'acte moteur. Il s'agit de potentiels évoqués non spécifiques recueillis sur les régions antérieures, la durée est généralement d'environ 200 msec (Collet, 2002). Après 20 répétitions d'un stimulus auditif, nous avons considéré que la VCN était anormale lorsque le temps de réaction moyen du sujet était supérieur

à 200 millisecondes ou en l'absence de l'apparition du potentiel positif de relaxation suivant le potentiel négatif lié au stimulus impératif.

- L'EEG est effectué afin d'exclure un dysfonctionnement majeur de l'activité cérébrale.
- La biologie sanguine matinale à jeun comprenait un dosage de la cortisolémie, un bilan glucido-lipidique, un ionogramme, les fonctions hépato-rénales, un bilan hémato-leucocytaire et endocrinien. Nous avons considéré comme valeurs anormales, un cholestérol total > 190mg/dl, un LDL cholestérol > 100mg/dl et une cortisolémie matinale > 25ng/l.

PSYCHOMÉTRIE

L'évaluation psychométrique du stress perçu était mesurée à l'aide du questionnaire de Cohen et Williamson (Cohen et al., 1988). Cette échelle de stress perçu mesure le sentiment subjectif de stress dans la vie de tous les jours. Il comporte 14 items à 5 niveaux allant de « jamais à souvent » et scorés respectivement de 1 à 5. La valeur seuil est de 50 pour un stress majeur, le score maximal est de 70. En dessous de 25 on considère que le sujet n'est pas stressé et au-dessus de 40 qu'il est fortement stressé (Cohen et al., 1988). Nous avons pris l'option de répartir nos patients en trois catégories d'intensité de stress (20 à 34, intensité légère ; 35 à 49, modérée ; 50 à 65, sévère).

Le patient est ensuite revu systématiquement à plusieurs reprises pour le follow-up et la prise en charge clinique ainsi que pour l'orientation thérapeutique.

STATISTIQUES

Les résultats ont été analysés avec Simstat® (Simstat for Windows vs 2.07, 2002 Provalis Research™ Canada). Nous avons utilisé des tests non-paramétriques (Chi-2 de Pearson) pour les variables catégorielles, des ANOVAs et le test de corrélation de Bravay-Pearson pour les variables continues. Le seuil de signification a été fixé à 5 % et les tendances ont été notées pour des valeurs de p entre 5 et 10 %.

RÉSULTATS

DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON

Les patients se plaignaient systématiquement de souffrir de troubles divers. Nous avons constaté que la fatigue est de loin le symptôme le plus souvent évoqué (78,5 % des patients). Ensuite, le réveil matinal précoce et l'irritabilité sont rapportés à fréquences égales (62 %). Les tensions dans la nuque (50,3 %) et les troubles de la concentration (50 %) sont évoqués chez la moitié des patients. Plus d'un patient sur trois se plaint de céphalées (39,6 %), de crampes abdominales (39,6 %), de difficultés d'endormissement (38,6 %).

En ce qui concerne les perturbations biologiques, le plus marquant fut la fréquence de valeurs anormalement élevées

du LDL cholestérol (69 %) et du cholestérol total (57,6 %). La cortisolémie était anormalement élevée dans chez 28,7 % des patients.

D'un point de vue électrophysiologique, 71,6 % des patients présentaient un TTL positif. La VCN était anormale dans 31,7 % des cas et pour l'EEG, 6,8 % des patients présentaient des anomalies (activités lentes diffuses).

Les patients ayant un TTL positif, étaient en moyenne un peu plus jeunes (40.93 ± 9.39) que ceux dont le TTL était négatif (44.42 ± 10.37). (ANOVA $F=6.8413$; $p<0.01$)

L'appartenance au sexe influençait le taux de LDL cholestérol, plus fréquemment élevé chez les hommes et la cortisolémie en moyenne plus élevée chez les femmes. (table 2)

DESCRIPTION DES RELATIONS ENTRE L'EXISTENCE DE PLAINTES SOMATIQUES ET L'INTENSITÉ DU STRESS PERÇU

Nous avons désiré savoir si certains symptômes augmentaient de façon significative et reproductible avec l'intensité du stress perçu (mesurée à l'intermédiaire du questionnaire de Cohen et Williamson).

Nous avons ainsi établi de manière descriptive trois ensembles de symptômes parmi les catégories d'intensité du stress (voir méthodes) :

1) Symptômes dont la fréquence augmente avec l'intensité du stress perçu (figure 1) : La fatigue présente de loin la proportion la plus élevée ; viennent ensuite les troubles de la concentration, les myalgies nucales, les difficultés d'endormissement, les crampes musculaires, les troubles mnésiques, les troubles sexuels (exemple : dysfonction érectile ou dyspareunie).

2) Symptômes qui augmentent au début avec l'intensité du stress perçu puis se stabilisent : réveil matinal précoce, diminution de la libido, assoupissements et accès de somnolence, diarrhée, dorsalgies et hypersudations nocturnes profuses (figure 2).

3) Symptômes ou signes présentant des fréquences équivalentes selon les catégories d'intensité du stress perçu (figure 3).

Figure 1
Symptômes dont la fréquence augmente avec l'intensité du stress perçu

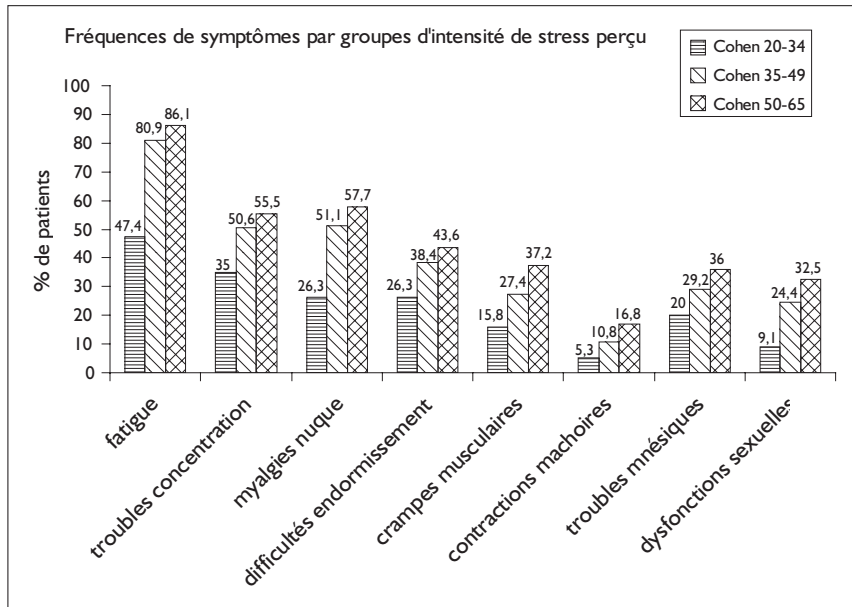


Figure 2
Symptômes dont la fréquence augmente avec l'intensité du stress perçu puis se stabilise

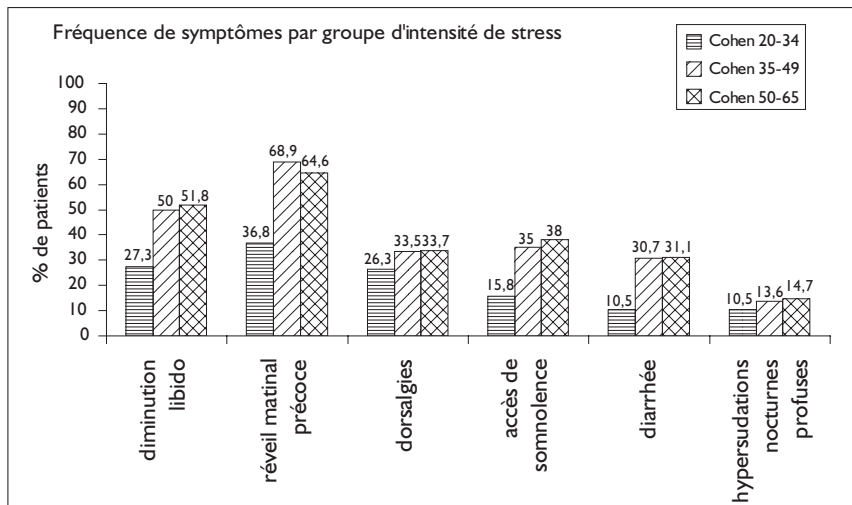
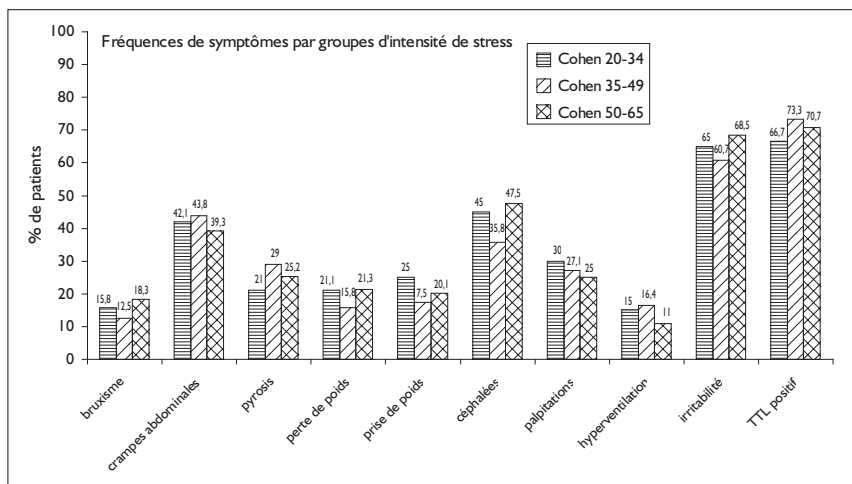


Figure 3
Symptômes présentant des fréquences équivalentes selon les catégories d'intensité du stress perçu



On relève dans cette catégorie, les TTLs positifs, l'irritabilité, les céphalées, la plainte de palpitations, les crampes abdominales et les variations de poids.

EXPLORATION DES LIENS ENTRE LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES OU ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES ET DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les comparaisons de groupes considérant la présence d'une VCN anormale ou normale montraient seulement des différences significatives au niveau de l'absence de certaines plaintes somatiques non-spécifiques (table 1).

Les patients ayant une VCN anormale avaient en moyenne une cortisolémie plus élevée que ceux dont la VCN était normale. (table 2)

Par contre, la comparaison des patients ayant une VCN normale ou anormale ne montrait pas de différence significative au niveau de l'intensité du stress perçu à l'échelle de Cohen. (table 2)

De plus, une VCN anormale ne montrait pas de lien avec la présence de plaintes de troubles de la concentration (Chi2=2.1456 ; dl=1 ; p= .1430)

Table 1
Tests exploratoires significatifs de contingence (Chi-2 de Pearson)

	Symptômes	Chi2	dl	p
VCN anormale	Pas de pyrosis	3.7846	1	(.0517)
	Pas de diarrhée	4.7492	1	.0293
	Pas d'hypotension artérielle	3.7143	1	(.0539)
TTL positif	Myalgies nucales	4.3392	1	.0372
	Sexe : femmes	6.1555	1	.0131

Légende : dl : degré de liberté ; VCN : Variation Contingente Négative ; TTL : Test de Tétanie Latente

Table 2
Comparaisons des cortisolémies matinales, du bilan lipidique et de l'intensité du stress perçu entre groupes

	Femmes (n= 177)	Hommes (n= 199)	Anova F	p
Cholesterol total [mg/dl]	197.27 ± 39.5	205.01 ± 48.3	2.4327	NS
LDL cholestérol [mg/dl]	113.00 ± 35.9	124.73 ± 39.0	7.2794	.0074
Cortisol [ng/l]	22.53 ± 10.9	19.51 ± 7.1	7.5816	.0063
Intensité du stress perçu	49.20 ± 7.5	46.83 ± 8.1	8.5329	.0037
	VCN anormale (n=35)	VCN normale (n=74)	Anova F	p
Cholestérol total [mg/dl]	197.12 ± 50.6	204.16 ± 41.7	.5119	NS
LDL cholestérol [mg/dl]	111.28 ± 36.8	123.66 ± 37.5	2.1167	NS
Cortisol [ng/l]	24.51 ± 10.0	20.21 ± 9.2	3.8412	(.0532)
Intensité du stress perçu	46.80 ± 11.3	49.22 ± 7.9	1.6323	NS
	HV (n=50)	Pas HV (n=326)	Anova F	p
Cholestérol total [mg/dl]	205.23 ± 37.1	199.90 ± 44.6	.5630	NS
LDL cholestérol [mg/dl]	125.75 ± 35.1	117.18 ± 37.8	.18046	NS
Cortisol [ng/l]	25.72 ± 11.5	20.33 ± 8.8	11.5004	.0008
Intensité du stress perçu	47.02 ± 7.5	48.29 ± 8.0	1.1082	NS
	Pyrosis (n=96)	Pas de pyrosis (n=280)	Anova F	p
Cholestérol total [mg/dl]	198.97 ± 44.2	201.61 ± 43.5	.2275	NS
LDL cholestérol [mg/dl]	116.83 ± 37.4	119.02 ± 37.8	.1981	NS
Cortisol [ng/l]	19.25 ± 6.1	21.72 ± 10.1	6.052	(.0545)
Intensité du stress perçu	48.41 ± 7.4	48.06 ± 8.1	.1342	NS
	Fatigue (n=295)	Pas de fatigue (n=81)	Anova F	P
Cholestérol total [mg/dl]	197.38 ± 43.6	216.55 ± 39.7	9.0183	.0029
LDL cholestérol [mg/dl]	115.16 ± 36.9	132.85 ± 36.6	10.1614	.0016
Cortisol [ng/l]	21.03 ± 9.1	21.41 ± 10.4	.0712	NS
Intensité du stress perçu	48.91 ± 7.5	44.82 ± 8.8	15.3378	.0001

Légende : Les valeurs sont exprimées en moyenne ± déviation standard. VCN : variations contingentes négatives ; HV : plaintes d'Hyperventilation ; Intensité du Stress perçu : score total à l'échelle de Cohen. Les tendances sont données entre parenthèses ().

Il existe une tendance paradoxale pour les patients présentant des symptômes de pyrosis à avoir une cortisolémie plus basse que ceux ne s'en plaignant pas. (table 2)

Chez les patients présentant des plaintes de dyspnée hyper-ventilatoire la cortisolémie était plus élevée qu'en leur absence. (table 2)

Les patients stressés ayant une cholestérolémie totale anormalement élevée se plaignent en moyenne moins de fatigue. De même, le taux de LDL cholestérol est plus bas en l'absence de cette plainte. (table 2) Par contre dans notre échantillon, le taux de cortisol matinal ne montrait pas de différence entre les patients se plaignant ou non de fatigue.

L'intensité du stress perçu n'était pas corrélée à la cortisolémie matinale ($r = .0030$; $p = .9598$) ni à la cholestérolémie totale ($r = .0078$; $p = .8907$) ou au taux de LDL cholestérol ($r = .0225$; $p = .6975$).

DISCUSSION

Nous avons constaté qu'un pourcentage élevé de patients ayant été diagnostiqués pour le syndrome de stress pathologique se plaignaient de fatigue, de troubles du sommeil (principalement de réveil matinal précoce) et de concentration (figure 1).

Il semble exister une association entre la plainte symptomatique de fatigue diurne et l'intensité du stress perçu.

Une cortisolémie matinale élevée ou une VCN anormale étaient observés chez environ un tiers des patients. Ces résultats sont en accord avec la littérature et confirment l'hypothèse qu'un tableau clinique symptomatique et subjectif de stress psychologique peut présenter des altérations biologiques ou électrophysiologiques objectivables.

Les symptômes ou plaintes associés présents en fréquence croissante avec l'intensité du stress perçu, étaient essentiellement la fatigue, les troubles du sommeil et les troubles mnésiques.

Les comparaisons entre groupes montraient une cortisolémie plus élevée chez les patients ayant une VCN anormale. En considérant que la VCN peut partiellement refléter les systèmes d'attention et de concentration, ceci s'accorde également avec la littérature, dans ce sens que des taux circulants élevés de cortisol peuvent avoir des répercussions au niveau des fonctions cognitives.

Alors que des résultats significatifs ont été trouvés pour des associations ou des liens entre paramètres objectivables, notre étude montre globalement une discordance entre les plaintes subjectives ou la psychométrie et leurs corrélats biologiques ou électrophysiologiques supposés. Il n'y a que la présence de plaintes d'accès d'hyperventilation qui montrait une cortisolémie matinale plus élevée au niveau des comparaisons exploratoires de groupes. (table 2) Ceci peut être attribué aux outils utilisés (structure du questionnaire, de

l'échelle de Cohen), à la taille de l'échantillon ou à la répartition des groupes d'intensité de stress. Une autre limitation tient dans le fait que nous n'avons pas pu obtenir, pour des raisons techniques ou de compliance, l'intégralité des données escomptées pour chaque test, raison pour laquelle nous avons procédé à différentes comparaisons entre groupes.

D'autre part, nous n'avons pas effectué d'examen physique systématique des patients et les symptômes que nous citons sont d'ordre perceptif. Nos questionnaires, sous forme de 'check-list', ne reflètent peut-être pas exactement ce que le patient ressent. De plus, nous pouvons spéculer sur le fait qu'une personne soumise au stress de manière chronique peut en quelque sorte s'y être adaptée et développer une certaine abrasion de l'affect ou du ressenti.

En ce qui concerne la cortisolémie matinale, il est possible qu'un réveil matinal précoce (fréquence de plainte croissante en fonction de l'intensité du stress), s'accompagne d'une acmé et d'un nadir décalés de la cortisolémie. Le décalage s'accroît dans les situations d'hypercortisolémie chronique (Sachar et al., 1973 ; Trémine, 2007 ; Souëtre et al., 1989). Ces considérations chronobiologiques pourraient éventuellement expliquer l'absence de lien entre cortisolémie et intensité du stress dans cette étude. Il est probable qu'une exploration dynamique de la cortisolémie sur 24h serait plus appropriée dans cette population de patients qu'une prise de sang matinale unique. Par ailleurs, les sujets n'ont pas été contrôlés pour une éventuelle contraception orale ou substitution hormonale. Il a été montré que le taux basal de cortisol sérique était plus élevé chez des patientes après 3 mois sous contraception orale. Par contre pas de modification au niveau du cortisol salivaire (Simunkova et al., 2008).

Il est indispensable de garder à l'esprit lorsqu'on aborde le sujet du stress et de ses conséquences, certains facteurs inducteurs de variabilité et de biais tels que la perception individuelle qu'a le sujet d'une situation, ses capacités intellectuelles, sa personnalité (exemple de la personnalité de type A), le contexte dans lequel il survient, son état psychologique, les antécédents psychiatriques, les stratégies de coping, les mécanismes de défenses mis en place, l'environnement, le soutien de proches (tant au niveau familial que professionnel) et des éléments génotypiques (notamment en ce qui concerne la réactivité de l'axe corticotrope) susceptibles d'être impliqués à des degrés différents.

Tant de facteurs susceptibles d'influencer chez le patient sa manière de réagir, de s'adapter, de développer et exprimer un symptôme, lui aussi en lien avec les vulnérabilités individuelles.

Il faut également mentionner que la présence d'éventuels troubles anxieux commorbides pouvant potentiellement interférer avec les mesures effectuées peut présenter un biais dans l'interprétation des résultats. Cependant, il est à noter qu'entre ces troubles et le tableau clinique du stress pathologique, il existe un recouvrement symptomatologique.

CONCLUSION

Nous avons pu établir qu'il existait une apparition et un maintien de certaines plaintes et manifestations somatiques dont la fréquence pouvait être en relation avec l'intensité du stress perçu par le patient. Ceci était particulièrement vrai pour les plaintes de fatigue diurne et de troubles cognitifs. Dans notre étude, les marqueurs biologiques et les tests électrophysiologiques ne peuvent pas être considérés comme outils diagnostiques. Nous n'avons pas pu montrer de liens clairs entre l'intensité subjective du stress perçu et une altération cliniquement objectivable au niveau des paramètres étudiés. Cependant, les associations de certaines altérations objectivables et conjointes montraient des tendances de liens valides. Ceci reflète peut-être une difficulté générale en santé mentale ou lors de l'utilisation de psychométrie. Les plaintes subjectives et la perception individuelle des symptômes ne sont que rarement corrélés à des variables objectives et observables. Des recherches ultérieures devraient pouvoir s'effectuer avec établissement d'un groupe témoin et considérer des aspects chronobiologiques spécifiques et l'utilisation d'autres outils psychométriques dans ces populations de patients stressés.

RÉSUMÉ

Introduction

Les liens entre le stress et l'apparition de troubles psychosomatiques ont souvent été mentionnés. Le stress a été reconnu comme facteur de risque indépendant, impliqué dans la pathogenèse d'affections cardio-vasculaires, de troubles métaboliques ou de troubles affectifs.

Objectifs

La présente étude explore les descriptions de liens entre l'intensité du stress perçu, de plaintes somatiques et d'altérations associées au niveau de la cortisolémie matinale, du test de tétanie latente (TTL) ou de la variation contingente négative (VCN) des potentiels évoqués cognitifs (PEC).

Méthodes

Nous avons rétrospectivement analysé les données de 376 patients adressés au centre spécialisé dans le stress d'un hôpital universitaire général. Une évaluation mentale systématique, des examens électrophysiologiques (TTL, PEC et EEG) et une biologie sanguine matinale complète ont été effectués. L'intensité du stress perçu a été évaluée avec l'échelle de Cohen. Nous avons analysé des comparaisons entre groupes et des corrélations entre l'intensité

des symptômes et les paramètres physiologiques et biologiques.

Résultats

La prévalence de certaines plaintes symptomatiques, comme la fatigue, un réveil matinal précoce, des myalgies ou des troubles de la concentration, augmente avec l'intensité du stress perçu à l'échelle de Cohen. Malgré une cortisolémie anormalement élevée dans 28,7% des cas, celle-ci ne montre pas de corrélation significative avec l'intensité du stress perçu. 71,6% des patients présentent un TTL positif et la VCN est anormale dans 31,7% des cas. Néanmoins ces altérations ne sont pas corrélées non plus à l'intensité du stress. Les patients ayant une VCN anormale montrent une tendance de cortisolémie matinale plus élevée ($p=0,0532$).

Conclusions

La plainte de fatigue diurne semble être fortement liée à l'intensité du stress perçu. Par contre nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien spécifique avec un marqueur objectif, au niveau des paramètres étudiés. Il est possible que des altérations nyctémérales expliquent ceci partiellement. Des études ultérieures devraient peut-être se concentrer sur ces aspects chronobiologiques.

INSTITUTION OÙ LES TRAVAUX ONT ÉTÉ EFFECTUÉS

Clinique du Stress, Service de Psychiatrie
CHU Brugmann U.L.B. / V.U.B.
Place Arthur Van Gehuchten, 1020 Bruxelles

SOUTIEN FINANCIER:

Daniel Neu est soutenu par une bourse de formation recherche du Ministère de la recherche, de la culture et de l'éducation supérieure du Grand-Duché du Luxembourg.

RÉFÉRENCES

- Ader J.L., Carré F., Dinh-Xuan A.T., Duclos M.** Physiologie générale 2^{ème} édition Collection abrégés. Editions Masson. 2006. 433 pages.
- Chandola T., Brunner E., Marmot M.** Chronic stress at work and the metabolic syndrome : prospective study. *BMJ*. 2006 ; 332(7540) :521-5.
- Cho K., Ennaceur A., Cole J.C., Suh C.K.** Chronic Jet Lag Produces Cognitive Deficits : *J. Neurosci.* 2000 ; 20(6) :RC66 :1-5.
- Collet Christian.** Mouvements et Cerveau Neurophysiologie des activités physiques et sportives Collection Sciences et pratiques du sport. Première édition. Deboeck Université 2002. 232 pages.
- Cohen S., Williamson G.M.** Perceived stress in probability sample of the United States. In *The social Psychology of Health*. Spacapam S., Oskamp S. (Eds) London,CA :Sage, 1988 :31-67.
- Cohen S., Herbert T.B.** Psychological factors and physical disease from the perspective of psychoneuro-immunology. *Annual review of Psychology* 1996 ;47 :113-142.
- Corten P., Mercier C., Pelc I.** « Subjective quality of life » : clinical model for assessment of rehabilitation treatment in psychiatry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1994 ; 29(4) :178-83.
- Corten P.** Clinique du Stress (site web). Disponible sous : <http://homepages.ulb.ac.be/phcorten>, accédé le 20/01/2008.
- Dargent J., Dongier M.** D'après Walter W.G. : Variations contingentes négatives. Congrès et colloques de l'université de Liège 1969. Editions Université de Liège 1969 (Monographie). 251 pages.
- Dantzer R.** Stress theories and the somatization process. *Encephale* 1995 ; 21 (7) :3-9.
- Dayer A.** Hippocampal neurogenesis and dépression. *Méd. Hyg.* 2003 ; 61(2450) : 1734-1736.
- Gallagher M., Landfield P.W., McEwen B., Meaney M.J., Rapp P.R., Sapolsky R., West M.J.** Hippocampal neurodegeneration in aging. *Science.* 1996 ; 274(5287) :484-5.
- Guyton A.C., Hall J.E.** Précis de Physiologie médicale. 2^e édition. 2003 Piccin (ed) 1048 pages.
- Jakovljevic M., Reiner Z., Milicic D.** Mental disorders, treatment response, mortality and serum cholesterol : a new holistic look at old data. *Psychiatr Danub.* 2007 ; 19(4) : 270-81.
- Lupien S.J., Fiocco A., Wan N., Maheu F., Lord C., Schramek T., Tu M.T.** Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 2005 ; 30(3) : 225-42.
- Maheu F.S., Joobor R., Lupien S.J.** Declarative memory after stress in humans : differential involvement of the beta-adrenergic and corticosteroid systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ; 90(3) : 1697-704.
- Maslach C., Jackson S.E.** 1986, Maslach Burnout Inventory : Manual (2nd éd.). Consulting Psychologist Press Inc. Palo Alto, CA.
- Meuret A.E., Wilhelm F.H., Roth W.T.** Respiratory feedback for treating panic disorder. *J Clin Psychol.* 2004 ; 60(2) : 197-207.
- Murakami S., Imbe H., Morikawa Y., Kubo C., Senba E.** Chronic stress, as well as acute stress reduces BDNF mRNA expression in the rapt hippocampus but less robustly. *Neurosciences* 2005, 53(2) : 129-39.
- Perera T.D., Coplan J.D., Lisanby S.H., Lipira C.M., Arif M., Dwork A.J.** Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *Journ Neurosci.* 2007 ; 27(18) : 4894-901.
- Pruessner M., Pruessner J.C., Hellhammer D.H., Bruce Pike G., Lupien S.J.** The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res.* 2007 ; 155(1) : 1-10.
- Rief W., Auer C.** Cortisol and somatization. *Biol Psychol.* 2000 ;53(1) : 13-23.
- Roth R.S., Geisser M.E., Theisen-Goodvich M., Dixon P.J.** Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 ; 86(6) : 1147-54.
- Ruffolo R.R. Jr, Nichols A.J., Hieble J.P.** Metabolic regulation by $\alpha 1$ and $\alpha 2$ adrenoreceptors. *Life Sci.* 1991 ; 49(3) : 171-83.
- Sachar E.J., Hellman L., Roffwarg H.P., Halpern F.S., Fukushima D.K., Gallagher T.F.** Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1973 ; 28(1) : 19-24.
- Selye H.** Le stress de la vie. Le problème de l'adaptation. The stress of life. Traduction de l'anglais pas Pauline Verdun. 1^{ère} édition 1963. Editions Gallimard Lagny sur Marne. France. 431 pages.
- Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H.** Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in women with recurrent major depression. *Journal of neurosciences* 1999, 19 (12) : 5034-5043.
- Sherman S.A., Eisen S., Burwinkle T.M., Varni J.W.** The PedsQL Present Functioning Visual Analogue Scales : preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes* 2006 ; 4 : 75.
- Simunkova K., Starka L., Hill M., Kriz L., Hampl R., Vondra K.** Comparaison of total and salivary cortisol in a low-dose ACTH (Synacthen) test : influence of three-month oral contraceptives administration to healthy women. *Physiol Res.* 2008 feb.
- Souétre E., Salvati E., Belugou J.L., Pringuey D., Candito M., Krebs B., Ardisson J.L., Darcourt G.** Circadian rhythms in depression and recovery : evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res.* 1989 ; 28(3) : 263-78.
- Stein-Behrens B., Mattson M.P., Chang I., Yeh M., Sapolsky R.** Stress exacerbates neuron loss and cytoskeletal pathology in the hippocampus. *J Neurosciences* 1994 ; 14 : 5373-80
- Timsit-Berthier M.** Interest of neurophysiological in clinical psychiatry. *Neurophysiol Clin.* 2003 ; 33(2) : 67-77.
- Trémine T.** Dépression et rythmes circadiens. Symposium Euthérapie 26^{èmes} journées de l'Information psychiatrique. Marseille le 13 octobre 2006. *L'Information Psychiatrique* 2007 ; 83(1) : 63-8.
- Walter W.G.** The Contingent Negative Variation : An electrocortical sign of significant association in the human brain. *Science*, 1964, 146 : 434.
- Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J., Mc Callum W.C., Winter A.L.** Contingent Negative Variation : an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964 ; 203 : 380-384.
- Wooley C., Gould E., Mc Ewen B.** Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1990 ; 531 : 225-31.

Auteur responsable :
Docteur Sany Dupont
63, rue du Moulin
1310 La Hulpe, Belgique
Tél. +32 473 86 04 41
sdupont@skynet.be

LE DEVENIR D'ENFANTS NÉS DE PARENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE PSYCHIATRIQUE

OUTCOME OF CHILDREN WITH PARENTS SUFFERING FROM PSYCHIATRIC DISORDERS

Julie Jacquart¹, Alain Malchair², Jean Bertrand³

CHILDREN WITH PARENTS SUFFERING FROM MENTAL DISEASE ARE AT RISK TO DEVELOP A PSYCHIATRIC ILLNESS. IF A GENETIC LOADING IS PRESENT, FAMILIAL AND SOCIAL FACTORS ALSO PLAY AN IMPORTANT ROLE. THE IMPACT OF PARENTAL DISEASES DEPENDS ON THE AGE OF THE CHILD, HIS DEVELOPMENT PERIOD AND PERSONAL VULNERABILITY, BUT ALSO ON THE TYPE OF PARENTAL PATHOLOGY, ITS DISABILITY, DURATION AND OUTCOME UNDER TREATMENT. FAMILIAL AND SOCIAL ENVIRONMENT IS ALSO AN IMPORTANT PARAMETER. THE PRESENT REVIEW IS DEDICATED TO THE OUTCOME OF CHILDREN OF PARENTS WITH DIFFERENT TROUBLES AS SCHIZOPHRENIA, DEPRESSIVE AND ADDICTION DISORDERS.

Key words : Review, Child psychiatry, Parental psychiatric disorder, Child/parent relationship, Psychic development

INTRODUCTION

Il est actuellement reconnu que les enfants de parents présentant des troubles psychiatriques font partie d'une population à risque psychiatrique (Cooper et Murray, 1998). Cependant les situations rencontrées sont très diverses en raison du poids variable des différents types de facteurs impliqués. Le risque génétique ne peut être mis de côté, même si l'impact des facteurs familiaux et sociaux semble majeur.

Rutter (1986) a proposé divers canaux par lesquels une pathologie mentale parentale peut avoir une influence sur le développement psychoaffectif de l'enfant.

- Effets directs de la pathologie maternelle (ou paternelle ou les deux) sur l'enfant : carences, maltraitements, voire infanticide.
- Effets indirects, de par la plus grande fréquence de troubles psychiatriques chez les partenaires.
- Conflits au sein du couple.
- Détérioration des qualités maternelles et donc des interactions.
- Séparations temporaires ou définitives de la mère, des parents, voire de la globalité de la famille.
- Facteurs génétiques comme mécanismes de transmission des maladies mentales ou d'une susceptibilité particulière aux fragilités psychiques.
- Tératogénicité cognitive et comportementale liée à la prise de psychotropes par la mère durant la grossesse.

Le poids des troubles psychiatriques parentaux est différent selon l'âge, la période de développement, la plus ou moins grande vulnérabilité de l'enfant, mais aussi selon la nature de la pathologie parentale (troubles schizophréniques sévères,

troubles psychotiques compatibles avec un fonctionnement mental moins perturbé, troubles thymiques, troubles névrotiques majeurs, alcoolisme, toxicomanie), sa gravité, sa durée et son évolution sous traitement. L'environnement familial et social est également un facteur important : par exemple, la survenue de troubles psychotiques maternels au sein d'une famille structurée, avec un père présent et des conditions sociales, matérielles et financières permettant de faire face à la situation, et l'existence de troubles psychotiques chez une mère seule sans soutien familial et démunie socialement, créent des conditions de vie pour l'enfant extrêmement différentes, faisant courir des risques psychiatriques mais aussi physiques, voire vitaux, radicalement distincts.

L'intérêt pour ces enfants est aujourd'hui très présent dans la recherche psychiatrique, que celle-ci s'attache à découvrir le fondement des maladies mentales ou à comprendre les facteurs pathogènes qui se répercutent dans le milieu familial et ses relations et à mettre en place des programmes préventifs pour les enfants. Dans ce travail de revue, nous nous attachons principalement à décrire le devenir d'enfants nés de parents présentant divers troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les dépendances.

POIDS DE LA GÉNÉTIQUE

Dans la schizophrénie, les résultats des études familiales, de jumeaux et d'adoption ont montré que le risque de développer la maladie est augmenté parmi les membres d'une famille d'un patient schizophrène (McGuffin et al., 1994 ; Kendler, 2000). Lorsqu'il s'agit d'un parent du premier degré le risque est

¹ Médecin assistant en Psychiatrie infanto-juvénile, Hôpital de Jour Universitaire « La Clé » (Liège) & Centre de Santé Mentale Universitaire Enfants-Parents (Liège).

² Pédiopsychiatre, Médecin Directeur du Centre de Santé Mentale Universitaire Enfants-Parents (Liège).

³ Psychiatre, A. Médecin Directeur de l'Hôpital de Jour Universitaire « La Clé » (Liège).

10 fois plus grand. Plusieurs études récentes ont rapporté un taux de concordance chez les jumeaux monozygotes de 41 à 65 % et de 0 à 28 % chez les dizygotes (Cardno et Gottesman, 2000). Dans les troubles bipolaires, les études familiales, de jumeaux et d'adoption réalisées ces vingt dernières années ont démontré l'existence de gènes déterminant une prédisposition à la maladie (Craddock et Jones, 1999). Le risque de développer un trouble bipolaire s'élève pour la population générale à 0.5-1.5 %, pour un parent du premier degré à 5-10 % et pour les jumeaux monozygotes à 40-70 % (Jones et al., 2002). De plus, les parents d'un patient bipolaire ont également un risque plus important de développer une dépression unipolaire (risque de 2 à 3 fois plus grand pour un parent du premier degré que pour la population générale) (McGuffin et Katz, 1989).

Ces nombreuses études familiales ont permis d'aboutir à un consensus : les maladies psychiatriques ont une hérédité complexe due à l'action de plusieurs gènes interagissant avec des facteurs environnementaux. C'est dans ce contexte que depuis une vingtaine d'années les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier certains facteurs de vulnérabilité génétique liés à des maladies psychiatriques fréquentes, des traits de personnalité ou des capacités cognitives. L'identification de ces facteurs devrait avoir un impact considérable en psychiatrie, à long terme, en améliorant la compréhension des anomalies du fonctionnement cérébral qui sous-tendent les maladies mentales, et en identifiant la manière dont les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques. Ceci devrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques mieux ciblées et éventuellement de fournir des outils d'aide au diagnostic. Il ne nous appartient pas dans ce travail d'entrer dans le détail des différents gènes de susceptibilité mis en évidence dans les pathologies psychiatriques. Signalons toutefois que plusieurs de ces gènes ont été décrits tant dans la schizophrénie que dans les troubles bipolaires avec une évidence de plus en plus présente d'un recoupement de la susceptibilité génétique dans ces deux pathologies (Craddock et al., 2005). Finalement, la complexité de ces données génétiques souligne l'hétérogénéité clinique de ces pathologies psychiatriques. Nous ne sommes pas en présence de maladies monogéniques mais bien face à un enchevêtrement de gènes (ou même seulement de loci) de susceptibilité et de polymorphismes de nucléotides dont, pour la plupart, l'expression phénotypique n'est pas clairement démontrée.

Nous retiendrons que les processus pathologiques dépendent de l'action de multiples gènes et il est fort probable que tout individu est porteur de gènes de prédisposition importants pour certaines maladies. Quoi qu'il en soit, la survenue ou non d'une maladie pour laquelle un individu est génétiquement prédisposé dépendra également en partie des risques environnementaux. Les risques sont à la fois aléatoires et subordonnés aux circonstances. Il convient également de souligner que les risques génétiques ne sont pas universels et varient selon les individus et les populations (McGuffin et Rutter, 2002).

3. DIFFÉRENTES PATHOLOGIES PARENTALES RENCONTRÉES ET IMPLICATIONS CHEZ L'ENFANT

LES ENFANTS DE PARENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE SCHIZOPHRÉNIQUE

Principes généraux

La nature de la psychose parentale a une incidence sur les perturbations des enfants. Ainsi il semble que les psychoses où l'enfant est englobé dans les préoccupations pathologiques (hallucinations, séductions, agressions ou délires) provoquent des perturbations importantes chez l'enfant ; en revanche les psychoses parentales, caractérisées surtout par l'autisme et le repliement sur soi, épargnent plus l'enfant (Anthony, 1980). Rutter (1986) n'exclut pas que la présence d'un parent sérieusement malade, en particulier psychotique, puisse avoir une conséquence maturante sur le développement. Mais il estime que les facteurs socio-économiques et socioculturels interviennent de tout leur poids lorsqu'ils sont négatifs.

Anthony (1980) a proposé un catalogue des facteurs de fragilisation qui pèsent sur un enfant du fait de la maladie mentale (ou physique) de l'un de ses parents. Ainsi, la maladie peut être comme une perturbation qui aboutit à une désorganisation grave de la vie familiale ou peut parfois avoir comme conséquences des négligences graves et/ou des sévices à l'égard de l'enfant. L'enfant peut avoir l'impression que cette maladie trouble ses relations amicales et sociales avec ses camarades ou le plus souvent, que ces troubles mentaux constituent pour lui un défi : il est comme chargé de reconstituer la famille grâce à son courage. Il doit en être le sauveur. Ainsi la maladie appelle les réponses que l'auteur classe en trois groupes :

- croissance, autonomisation, différenciation, comme si la maladie avait un effet stimulant
- effondrement
- véritable contagion, surtout lorsque l'enfant reste comme encapsulé dans l'orbite parentale

Winnicott (1961) raconte l'histoire d'Esther qui est le fruit de la liaison d'une mère schizophrène et d'un père bohème. Elevée dans un premier temps par sa mère puis recueillie par une autre famille, Winnicott imagine qu'elle a reçu de sa mère naturelle tous les soins dont on a besoin après la naissance. Il lui semble pourtant qu'étant consulté à l'occasion des vols de la petite fille, il pouvait penser qu'elle traversait une période de confusion non psychotique et due selon lui à la séparation d'avec sa mère. A partir de son expérience et de l'étude de ce cas, Winnicott considère que la psychose parentale ne produit pas de psychose chez l'enfant. De sa manière paradoxale, il conclut ce texte sur un aphorisme célèbre : « La maladie de l'enfant appartient à l'enfant. ».

Bourdier (1973) plaide dans le même sens en décrivant l'hypermaturation de ces enfants : lorsqu'ils ne sont pas le symptôme de la problématique familiale, lorsqu'ils sont élevés par des parents psychotiques, ils sont d'une apparente normalité,

surtout lorsqu'ils connaissent l'existence de la maladie des parents. L'enfant a une remarquable capacité à se dégager de la fusion psychotique. Il faut pour que cela se fasse que la structure familiale lui permette de prendre de la distance par rapport aux troubles du parent malade et de s'identifier à des images substitutives satisfaisantes. On observe dans ces cas des mécanismes d'identification massive qui permettent de parler de précocité, d'autonomie, de suradaptation, d'hypercontrôle. Parmi ces enfants hypermatures, P. Bourdier distingue deux groupes (observés dans 10 % des cas) :

- le premier est caractérisé par une brillante réussite scolaire et par l'hyperinvestissement de l'intelligence et du langage, sans que soient exclus des effondrements soudains
- dans le deuxième groupe, c'est l'hyperinvestissement des mécanismes de contrôle qui domine : il s'agit d'enfants calmes dont les affects sont limités. Leur scolarité est plus modeste.

Le conformisme peut être compris comme l'investissement défensif de la normalité. L'hyperinvestissement des fonctions du Moi (hypermaturité) est possible tant que les exigences pulsionnelles ne sont pas excessives, mais cet hyperinvestissement menace toujours de s'effondrer en cas de stress ou à l'adolescence.

Bourdier estime que la mère psychotique est autant que les autres capable de ressentir une « préoccupation maternelle primaire » : certaines mères schizophrènes adorent véritablement leur bébé. Aussi sont-elles capables à la fois d'exprimer sur sa personne des surestimations narcissiques merveilleuses et de l'abandonner brusquement, surtout lorsque l'enfant commence à manifester son indépendance. La mère peut alors aller jusqu'à nier son existence.

Goodman et Brumley (1990) ont trouvé que, non seulement les mères schizophrènes seraient moins irritables ou hostiles vis-à-vis de leur enfant que les mères déprimées, mais aussi qu'elles leur offriraient des guides et des règles plus structurés. Ces auteurs suggèrent que la qualité de la parentalité est plus importante que la gravité de l'atteinte psychiatrique. Cet optimisme est cependant à relativiser. Dans leur étude comparant des dyades enfant-mère schizophrène, à des dyades enfant-mère bipolaire ou enfant-mère déprimée, Hipwell et Kumar (1996) ont trouvé que les mères schizophrènes avaient plus de difficultés que les autres : notamment, elles étaient plus souvent célibataires avec des relations sociales de piètre qualité. Dans leur étude, les hospitalisations conjointes étaient plus longues pour les dyades enfant-mère schizophrène avec des interactions troublées même à la sortie de l'hôpital.

Aspects cliniques

Dès les premiers jours, les interactions entre la mère psychotique et son bébé semblent profondément perturbées. Du côté de la mère l'impossibilité de voir l'enfant réel fait que les besoins propres du bébé ne sont pas reconnus. Du côté du bébé on observe des visages graves avec un regard inquiet, une sorte d'hypervigilance, une motricité contrôlée, peu de

conduites d'appel. C'est comme si ces bébés agissaient pour se protéger et protéger leur mère. Il n'y a le plus souvent aucune régularité dans les soins quotidiens qui apparaissent chaotiques, incohérents, inadéquats, répondant plus aux impulsions de la mère qu'aux besoins du bébé. Il est possible que ces interactions précoces très perturbées laissent des traces intériorisées déviantes. Person-Blennow (1988) a montré que les interactions étaient toujours pauvres et peu harmonieuses, quel que soit le type de psychose. Les mères sont incertaines et les modalités de leurs contacts, en particulier vocales, sont pauvres. La dyade paraît avoir peu de contacts visuels réciproques.

Lamour (1989) évoque les conclusions suivantes :

- interactions visuelles : évitement du regard chez la mère pouvant s'associer à une hypervigilance visuelle chez l'enfant et/ou produire secondairement l'évitement du regard. Le bébé s'agrippe toujours au regard de l'étranger
- interactions corporelles : la tenue est chaotique ; la mère approche ou éloigne son enfant sans raison ; de son côté, le bébé est en hypertonie ou devient mou. La mère tolère mal ce type de réaction et le bébé finit par réprimer tous ses mouvements
- les interactions vocales sont particulièrement pauvres
- la dimension ludique est absente des interactions

Lamour (1985) indique ainsi trois caractéristiques de ces interactions :

- d'abord le chaos avec des rapprochés intenses et dévorants, suivis de longs moments de mise à distance et d'abandon. Il en résulte un environnement imprévisible qui empêche le bébé d'anticiper les conduites de l'adulte. Il va sans dire que l'établissement des rythmes chronobiologiques s'en trouve gravement affecté
- ensuite l'impossibilité pour la mère d'échapper au poids de l'enfant imaginé. Elle ne retrouve pas dans ce bébé réel celui qui la sauvait, d'où le renforcement de son délire, ce qui l'empêche de donner un sens aux appels du bébé. Les besoins de celui-ci ne comptent pas pour elle : lorsqu'elle lui donne des soins, ce sont ses besoins personnels qu'elle tente de satisfaire
- la relation entre la mère et le bébé tend à s'inverser : les nourrissons sont d'une extrême vigilance et tentent ainsi de répondre à l'incohérence maternelle. Leur regard est inquiet et grave. Ils doivent apprendre à se consoler seuls. C'est la mère qui apparaît comme le nourrisson de son enfant. Celui-ci doit s'adapter à elle, ce qui a permis de parler d'une « perversion de holding » (David, 1981).

Le développement cognitif du bébé est souvent anormal et des troubles de la maturation neurologique sont observés. Ainsi le développement du bébé exprime sa vulnérabilité qui est d'autant plus importante que l'enfant ne vit qu'avec son parent psychotique, comme c'est souvent le cas parce que ces mères sont abandonnées par le procréateur. La psychose maternelle entraînerait donc à la fois des perturbations interactives et des troubles du développement.

Chez l'enfant plus âgé, les manifestations cliniques ne sont habituellement pas spécifiques de la psychose parentale ; on note cependant une surreprésentation de la pathologie dite externalisée : troubles du comportement, instabilité, passage à l'acte, labilité de l'attention, par rapport à une pathologie internalisée (inhibition, phobie). Dans quelques cas les enfants présentent des conduites proches de la psychose parentale. Anthony (1980) décrit ainsi des épisodes « micropsychotiques » de quelques jours ou semaines, de type microschizoïde, microparanoïde ou hébéphrénique, survenant chez des enfants souvent instables, agités et anxieux.

Citons enfin les quelques cas de « délire induit » ou de « folie à deux » : l'enfant est inclus dans le délire d'un de ses parents. Le thème délirant est toujours à base de persécution.

La corrélation entre les troubles pendant l'enfance et les troubles à l'âge adulte n'est pas stricte.

La psychose du père

Il faut envisager le cas de familles comportant un père atteint de troubles mentaux chroniques : il ne s'agit généralement pas de pères schizophrènes car ceux-ci n'entretiennent guère de relations conjugales suivies. L'exemple le plus typique est celui d'un père atteint de troubles d'ordre paranoïaque et présentant des idées délirantes, parmi lesquelles la jalousie pathologique, qui entraînent des difficultés importantes chez les enfants : ceux-ci sont en effet souvent désavoués ; ils peuvent tout juste s'inscrire dans le système rigide qu'organise le délire paternel ; les amitiés sont interdites ; des régimes alimentaires bizarres sont instaurés, d'autres fois, l'enfant est chargé de s'assurer de la fidélité maternelle. Lorsqu'ils veulent échapper au système paternel, les enfants peuvent être maltraités. Dans le cadre de la psychopathologie des pères, les garçons peuvent se conformer à l'idéal du moi de violence et de comportement antisocial, mais les enfants peuvent être aussi les victimes de sévices graves ou d'abus sexuels, puisqu'ils sont la propriété du père et que, parfois, les mères trouvent ainsi une possibilité d'être tranquilles (Lebovici et al., 2004).

Les parents sont tous deux atteints d'un trouble psychiatrique

Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

Il peut s'agir d'une mère schizophrène vivant avec un conjoint dont le dévouement explique sa dépression ou est expliqué par sa dépression. Dans de tels cas, l'organisation des conflits classiques de l'enfance est difficile. Toutefois chez le bébé, le père peut être d'un grand secours pour corriger la viciation des interactions dyadiques entre le bébé et sa mère.

Un père paranoïaque vivant avec une femme qu'il terrorise, qu'il menace d'assassiner si elle le quitte : ici la dépression maternelle vient compléter l'évolution de la psychose paternelle. La mère ne peut se consacrer à son bébé. Elle fait entrer les enfants plus âgés dans son système de terreurs.

Citons également la folie à deux.

Les facteurs de protection

La connaissance et le renforcement des facteurs de protection sont à la base de la prévention primaire et secondaire des troubles psychotiques. Rutter (1990) propose les approches suivantes :

- diminuer les facteurs de risque ou l'exposition à ces facteurs
- éviter des réactions négatives en chaîne avec un risque de perpétuer des expériences négatives
- renforcer l'estime de soi et la confiance en soi en assurant à l'enfant des relations stables qui le stimulent à accomplir des tâches et à avoir des buts dans la vie

Il se base sur le concept de résilience, c'est-à-dire la recherche des gènes et facteurs de risque environnementaux avec un effet protecteur vis-à-vis de facteurs de risque pour la maladie.

L'approche thérapeutique de la dyade perturbée mère-enfant nécessite une certaine prise de distance entre les protagonistes et un travail d'équipe, l'objectif étant de protéger à la fois la mère et l'enfant, tout en leur permettant de garder le plus de contacts possibles. Dans les situations où la défaillance maternelle est bien marquée, l'action thérapeutique d'une unité de soins de jour pour jeunes enfants, de visites à domicile, parfois d'un placement familial spécialisé et, dans certaines périodes, de l'hospitalisation mère-enfant, peut être nécessaire.

Il faut également signaler la fréquence de l'opposition entre les services psychiatriques qui s'occupent des parents et ceux qui s'occupent des enfants : les premiers veulent exalter la préoccupation maternelle d'une mère schizophrène. Les services qui s'occupent du bébé mettent en avant des dangers que celui-ci va courir s'il reste dans sa famille.

LES ENFANTS DE PARENTS PRÉSENTANT UN TROUBLE DE L'HUMEUR

Généralités

De la diversité des études épidémiologiques se dégage une constante : les enfants de parents déprimés sont une population à risque psychiatrique. En revanche la nature et l'importance de ce risque sont variables avec des difficultés très variées décrites (troubles du développement cognitif, troubles du comportement, troubles de l'adaptation, difficultés scolaires et/ou difficultés d'apprentissage, ...). On comprend que les conséquences de la dépression parentale sur l'enfant dépendent d'un très grand nombre de paramètres tels que :

- père et/ou mère malade
- durée de la dépression
- gravité de la dépression
- âge de l'enfant au moment de la dépression du parent
- durée d'exposition de l'enfant à cette dépression
- conséquences éventuelles pour l'enfant sous forme de séparation, placement
- présence et/ou qualité des substituts,
- ...

En dehors de la génétique, de nombreux facteurs familiaux sont susceptibles de contribuer à l'augmentation du risque d'un

trouble chez les enfants d'une personne souffrant d'un trouble de l'humeur. En effet, le trouble d'un parent affecte en général l'environnement familial qui entoure le malade (Preisig et Merlo, 2001). Par exemple, les symptômes dépressifs affectent souvent la vie relationnelle d'un individu par une diminution des intérêts ou de l'énergie, une augmentation de l'irritabilité et un repli sur soi. Si un parent est atteint d'un trouble psychiatrique, la relation parent-enfant est particulièrement susceptible de souffrir car une telle relation demande au parent beaucoup d'énergie, d'attention, de patience ainsi qu'une attitude stable envers l'enfant (Hill, 1996). Une étude prospective récente (Pilowsky et al., 2006) a montré que la dépression parentale est fréquemment associée à des conflits familiaux et représente un facteur de risque de troubles dépressifs et anxieux chez les enfants. Dans ce travail réalisé sur un suivi de vingt ans, les conflits familiaux sont également décrits comme un facteur de risque de pathologies dépressives et d'abus de substances chez les enfants de parents non déprimés.

Troubles de l'humeur du post-partum

Au cours du post-partum, les troubles de l'humeur représentent 80 % des troubles psychiatriques, qu'ils soient de nature dépressive, dysthymique ou maniaque. Ils surviennent généralement lors des tout premiers mois de vie de l'enfant, en coïncidence avec la période de préoccupation maternelle primaire décrite par Winnicott (Sutter-Dallay, 2002).

Lors des premiers jours qui suivent l'accouchement, les nouvelles mères sont confrontées à des changements somatiques, affectifs et cognitifs. Les mécanismes d'adaptation activés à ce moment peuvent parfois donner des tableaux rappelant une symptomatologie dépressive (fatigue, anxiété, émotivité, troubles du sommeil,...). Cet état est de brève durée et de faible intensité.

Le post-partum blues

Lorsque la symptomatologie est plus bruyante et qu'apparaissent des crises de larmes et une labilité émotionnelle plus importante, on parle de « post-partum blues ». C'est une entité clinique difficile à définir, car très proche des changements normaux évoqués plus haut, et qui touche selon les études entre 30 et 80 % des récentes accouchées durant les dix premiers jours après l'accouchement. On considère actuellement que le « blues » n'est pas pathologique mais que son intensité est un facteur de risque de dépression postnatale (Hannah et al., 1992). On a également décrit les mêmes troubles chez les pères.

La dépression du post-partum

Elle est toujours pathologique et survient dans environ 13 % des cas, classiquement dans les quatre à six semaines après l'accouchement. Les patientes peuvent guérir spontanément en quelques mois, mais la maladie peut aussi évoluer à bas bruit pendant plusieurs années. La dépression postnatale est une pathologie dépressive dite « atypique » : les symptômes sont d'intensité modérée et les idéations suicidaires sont très rares. L'humeur est labile, plus altérée en soirée. En plus de la tristesse,

des troubles de la concentration et du sommeil, et du reste du cortège symptomatique habituel d'une dépression, ce sont des symptômes tels que l'anxiété, l'irritabilité, et des plaintes somatiques inhabituelles qui dominent le tableau (Cox, 1989).

Si sur le plan sémiologique la dépression du post-partum ne se différencie pas radicalement des dépressions classiques, les thèmes dépressifs exprimés dans le discours de la mère sont particuliers, souvent centrés sur l'enfant. Ainsi, à l'inverse du post-partum blues qui est peu mentalisé, il existe dans la dépression du post-partum un fantasme de disqualification parentale majeur, conscient mais souvent caché : la mère craint d'être incapable de s'occuper de son bébé, elle ressent des sentiments d'incompétence mêlés à une culpabilité et à une honte importantes. Des phobies d'impulsions ne sont pas rares et participent à la délégation des soins de l'enfant à l'entourage, qu'il soit familial ou médical, la mère évitant tout contact avec son enfant.

Il arrive que ce trouble soit méconnu de l'entourage pour lequel l'arrivée d'un enfant ne peut être qu'un heureux événement. Il peut aussi être masqué, camouflé derrière des défenses de type opératoire ou de type hypomaniaque et l'entourage peut être admiratif de cette énergie. Ces défenses augmentent les contacts mère-bébé mais ceux-ci semblent alors moins souples et chaleureux.

La dépression du post-partum entraîne chez l'enfant une carence maternelle d'ordre qualitatif, c'est-à-dire que la mère est bien présente physiquement mais elle n'est pas accessible affectivement.

Les facteurs de risque de dépression postnatale sont les antécédents personnels et familiaux de dépression, postnatale ou autre, l'existence d'un épisode dépressif gravidique, une attitude ambivalente vis-à-vis de la grossesse, les antécédents de fausse-couche, d'accouchement prématuré ou d'IVG. Les facteurs psychosociaux sont également importants : avoir à s'occuper d'enfants en bas âge, avoir des problèmes financiers, l'existence d'événements de vie négatifs (deuil, problème de travail,...), avoir peu de temps pour s'occuper de soi. Des facteurs internes tels qu'une mauvaise estime de soi, un niveau élevé de conflit travail/famille, un décès ou une séparation de la mère avant l'âge de 10 ans et, enfin, des facteurs relationnels de type mauvaise qualité de la relation conjugale ou de la relation avec la mère ou, encore, un mauvais soutien social sont également retenus comme facteurs de risque (O'Hara et Swain, 1996 ; Sutter-Dallay, 2002).

Les épisodes psychotiques du post-partum

Ils sont rares (un pour mille accouchements) et surviennent en règle générale tôt après l'accouchement. Ils correspondent à une pathologie d'évolution favorable, cliniquement bien différenciée, au sujet de laquelle on souligne les effets bénéfiques du maintien du bébé avec sa mère lorsque cela est possible (Racamier, 1978). Ils comprennent, d'une part, les accès mélancoliques, maniaques ou délirants aigus francs et classiques et d'autre part, des troubles dissociatifs décrits sous le terme de psychoses puerpérales. Ces dernières sont brutales et polymorphes. Les thèmes délirants consistent parfois en un déni de

la maternité, de l'accouchement avec différents degrés de dépersonnalisation, mais ils concernent le plus souvent l'enfant avec déni de filiation, certitude qu'un échange a été effectué, que le sexe était différent, ... Le risque de passage à l'acte avec infanticide et/ou suicide est réel. Ces troubles peuvent également survenir en cas d'adoption ou chez le père. Les récurrences lors des autres grossesses sont fréquentes et la prise en charge conjointe mère et bébé est primordiale. La séparation qui était à l'époque considérée nécessaire a conduit à des résultats désastreux pour la mère et son enfant ; d'où la création de services d'hospitalisations simultanées.

Les interactions parent déprimé-enfant

Field et al. (1990) ont montré que les mères déprimées vocalisent moins, passent moins de temps à regarder leur enfant et à le toucher que les mères non déprimées. La vision subjective qu'elles ont de leur enfant est distordue. Ainsi Kumar et Robson (1984) ont montré que les mères déprimées d'enfants de 3 mois tenaient des propos plus critiques et négatifs à propos de leur enfant. Sur le plan de la communication verbale, elles donnent moins d'explications, posent moins de questions et proposent moins de solutions que les non déprimées. Elles sont également moins à même de réagir aux signaux que leur adresse leur enfant, montrent plus de moments où elles ignorent leur demande et sont plus lentes dans leur réponse.

L'indisponibilité émotionnelle de la mère l'empêche d'éprouver du plaisir à mater et gêne l'accompagnement de l'autonomisation de son enfant, notamment par une perturbation des phénomènes d'accordage affectif (Stern, 1983), et par un déséquilibre des fonctions maternelles habituelles, tantôt pare-excitatrices et protectrices, tantôt frustratrices et stimulantes.

Tronick et al. (1978) ont travaillé sur l'impassibilité du visage maternel (Still-face). Ces auteurs demandent à des mères de garder un visage impassible dépourvu d'expression pendant trois minutes, en restant assises face à leur bébé. Dans cette situation des nourrissons de deux mois tentent d'abord d'induire une interaction avec le visage maternel puis devant l'échec adopte une attitude de repliement, de désespoir avec un visage dont l'expression semble affaissée et fermée. En revanche, les nourrissons de cinq mois après avoir essayé d'induire une interaction, se mettent à rire et à faire des sortes de pitreries qui très souvent déclenchent le rire des mères, interrompant l'expérience. A partir de cette expérience princeps, de nombreux travaux ont montré combien la pauvreté mimique du visage de l'adulte pouvait représenter pour le nourrisson une sorte de lacune autour de laquelle il risque de s'organiser (ou de se désorganiser) (Tronick et Field, 1986). Pour Lebovici (1983), le bébé est ici confronté à un message paradoxal : d'un côté, sa mère lui indique par sa présence son intention d'interagir avec lui, et d'un autre côté, son mutisme contredit ce premier message. Cette expérience pointe le rôle actif joué par le nourrisson dans l'interaction. Cependant, cette participation active ne peut se soutenir que de la réponse réciproque de la mère comme le montre l'effet désorganisant de l'expérience sur le nourrisson.

Cohn et al. (1986) ont pu montrer qu'il existe différents styles interactifs chez les mères déprimées. Certaines s'engagent peu dans la relation et restent volontiers apathiques devant leur enfant. Les autres sont plus dynamiques mais présentent souvent une irritabilité et peuvent devenir intrusives. Enfin certaines peuvent tout de même avoir des relations satisfaisantes avec leur enfant. Cet auteur a montré que le manque d'engagement dans l'interaction est plus pénible à supporter pour l'enfant que les attitudes intrusives.

Tronick et Weinberg (1998) estiment que la transmission de la dépression maternelle se fait par la mise en cause « du modèle interne de régulation ». L'autorégulation existe chez les bébés ; elle leur permet d'échapper à différents stress, qu'ils soient d'origine interne ou externe. Mais dans cette autorégulation la mère intervient aussi : par exemple, lorsqu'un bébé sourit, il indique à la mère qu'elle peut continuer ses occupations. S'il grogne, fronce les sourcils, il veut dire qu'elle doit en changer. La mère doit donc s'engager par des réponses aux engagements de l'enfant : le système de régulation est dyadique. Lorsque la mère est déprimée, les interactions avec elle font que l'enfant n'est pas compris : le bébé développera une représentation inefficace de lui-même et considérera sa mère comme non fiable. Ainsi les troubles affectifs des enfants de mères déprimées ne sont pas le résultat de l'effet de miroir ou de l'imitation de la mère, mais plutôt d'une augmentation des exigences qu'ils ont à leur propre égard, en ce qui concerne leur système de régulation. Différentes recherches ont montré que la dépression maternelle prédispose le bébé à une véritable dépression chronique dont les séparations précoces d'avec la mère fournissent le modèle (Field, 1986).

L'influence des caractéristiques du nouveau-né et du nourrisson sur l'apparition d'une dépression postnatale maternelle a été également étudiée. Ainsi Field et al. (1988) a pu montrer que les enfants de mères déprimées ont également « un style interactif dépressif ». Lorsque ces enfants sont mis en présence d'adultes étrangers non déprimés, ils induisent chez ces derniers des réactions de désengagement de la relation mettant en place un cercle vicieux dans la dynamique de l'interaction. Murray et al. (1996) trouve que l'existence de troubles du comportement moteur associés à une irritabilité chez le nourrisson durant le premier mois de vie entraîne une augmentation du risque de développer une dépression postnatale. Field (1997) va même jusqu'à définir un profil neurobiologique et comportemental des nouveau-nés dont l'attitude aurait un impact négatif sur les interactions mère-enfant, indépendamment de la dépression de la mère en elle-même. Il s'agit du test de Brazelton (avec moins d'attitudes d'orientation, plus d'attitudes dépressives et de stress, plus de périodes de sommeil indéterminées, un tonus vagal faible, une hyperactivité frontale droite à l'EEG et des niveaux élevés de norépinéphrine).

Conséquences de la dépression maternelle sur le développement des enfants

Les conséquences de la dépression du post-partum de la mère sur l'enfant ne sont pas limitées à la première enfance, mais elles peuvent toucher les tout-petits, les enfants d'âge préscolaire et

même ceux d'âge scolaire. De nombreux auteurs (dont Golse, 1993) pointant les conséquences psychologiques chez l'enfant des dépressions parentales du post-partum constatent d'abord une grande fréquence des troubles thymiques (dépression froide du nourrisson, syndrome du comportement vide de l'enfant) ou des troubles apparentés (hyperactivité, troubles psychosomatiques, du sommeil, de l'alimentation, de la croissance...). Le nourrisson d'une mère dépressive risque de développer un attachement « insecure » et des comportements d'attention et d'éveil désorientés (Campbell et Cohn, 1991). Viennent ensuite les troubles de l'apprentissage, avec une moindre vivacité des conduites exploratives, les troubles des fonctions cognitives, conduisant parfois à des difficultés scolaires importantes. Ces enfants déprimés ont entre deux et cinq fois plus de risque de présenter des troubles du comportement que les enfants de parents non déprimés (Weissman, 1984 ; Cummings et Davies, 1994 ; Murray et al., 1996).

Les tout-petits et les enfants d'âge préscolaire de mères dépressives risquent de développer une mauvaise maîtrise de soi, des troubles d'internalisation et d'externalisation ainsi que des troubles de fonctionnement cognitif et d'interactions sociales avec leurs parents et leurs pairs.

Une dépression qui se manifeste plus tard influe sur le développement de l'enfant d'âge scolaire et de l'adolescent. Ceux-ci sont vulnérables à une altération fonctionnelle de l'adaptation, aux troubles des conduites, troubles affectifs et aux troubles anxieux. Ils sont également vulnérables aux troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité et aux troubles d'apprentissage.

Les facteurs de risque, la vulnérabilité et la résilience

De nombreuses études soulignent que certains enfants dont s'occupent des personnes dépressives n'affichent pas de

dysfonction comportementale et que certains facteurs exacerbent ou modèrent peut-être les effets de la dépression parentale (Cicchetti et Toth, 1998a).

Parmi les facteurs de risque contextuels, les conflits conjugaux, les événements stressants de la vie, un soutien social limité, la pauvreté, et une scolarisation maternelle plus limitée sont des facteurs susceptibles d'exacerber la dépression parentale. Dans une étude auprès de 156 tout-petits (y compris 104 dont la mère souffrait d'une dépression profonde depuis la naissance de l'enfant), les auteurs ont démontré que les facteurs de risque contextuels contribuent à la relation entre la dépression maternelle et les troubles de comportement de l'enfant (Cicchetti et al., 1998b).

Le rôle des pères et de la détresse paternelle sur le développement de l'enfant n'est pas assez étudié, et l'emphase continue d'être accordée aux mères, peut-être parce qu'en général, la mère demeure la principale personne à s'occuper du nourrisson. Cependant, dans leur étude auprès de nourrissons de trois à six mois, des auteurs ont démontré que les nourrissons de mère dépressive interagissaient mieux avec leur père non dépressif, qui pouvait « amortir » les effets de la dépression de la mère sur le comportement d'interaction du nourrisson (Hossain et al., 1994).

Certaines études décrivent des différences selon les sexes (Hay et al., 2001), les garçons étant plus vulnérables et perturbés par la dépression maternelle que les filles. Le tempérament de l'enfant contribue également aux processus interpersonnels de dépression parentale. Il est démontré que les mères dépressives ont une évaluation plus négative des comportements de leur enfant, ont moins confiance en leur efficacité parentale et font plus souvent appel à des techniques parentales inadaptées (Gross et al., 1994). Un enfant au tempérament plus robuste et

Tableau I

Conséquences de la dépression maternelle à toutes les étapes, du fœtus jusqu'à l'adolescence (modifié d'après Bernard-Bonnin 2004)

Les conséquences de la dépression maternelle	
Fœtus	Soins prénatals insuffisants, mauvaise alimentation, prématurité plus élevée, petit poids de naissance, prééclampsie et avortement spontané
Nourrisson	
Comportementales	Colère et style d'adaptation protecteur, passivité, repli sur soi, comportement d'autorégulation d'attention et d'éveil désorientés
Cognitives	Rendement cognitif plus faible
Tout-petit	
Comportementales	Non-docilité passive, expression moins mature de l'autonomie, troubles d'internalisation et d'externalisation et interactions plus limitées
Cognitives	Jeux créatifs moins fréquents et rendement cognitif moins élevé
Enfant d'âge scolaire	
Comportementales	Altération fonctionnelle de l'adaptation, troubles d'internalisation et d'externalisation, troubles affectifs, troubles anxieux et troubles des conduites
Scolaires	Trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité et résultats de QI moins élevés
Adolescent	
Comportementales	Troubles affectifs (dépression), troubles anxieux, phobies, troubles paniques, troubles des conduites, abus d'intoxicants et dépendance à l'alcool
Scolaires	Trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité et troubles d'apprentissage

plus facile sera plus imperméable au comportement négatif de sa mère dépressive et ne réagira pas par un schéma réciproque de négativité. Il existe d'autres sources de résilience chez l'enfant, dont les aptitudes sociales et cognitives qui les aident à recevoir une attention positive d'autres adultes que leurs parents dépressifs et qui contribuent à réduire le sentiment d'incompétence et de rejet de leur parent dépressif. Pour que l'enfant puisse développer une résilience, il semble très important que celui-ci comprenne la maladie du parent et qu'il n'est pas responsable du comportement du parent relié à sa maladie.

Comprise comme un appauvrissement des interactions mère-enfant, la dépression maternelle n'entraîne pas de façon systématique et linéaire une pathologie dépressive chez l'enfant, cependant elle peut donner naissance à un manque interactif dont on peut penser qu'il sera susceptible ultérieurement de créer chez l'enfant une susceptibilité particulière à tous les événements impliquant une perte. Elle doit donc être repérée dans ses manifestations discrètes et contradictoires et elle doit être traitée. Les interactions doivent être étudiées et, comme cela paraît possible, améliorées par des consultations thérapeutiques. Murray et al. (1999) montrent que les enfants dont les mères déprimées sont traitées rapidement présentent une amélioration dans leurs difficultés relationnelles avec leur mère et que la qualité de l'attachement à la mère est meilleure si celle-ci est guérie 4 mois après la naissance. Dans cette étude, les auteurs ont comparé des mères déprimées soignées dès la sixième semaine de post-partum soit par des entretiens de guidance simples, soit par des psychothérapies d'inspiration analytique, soit par des thérapies cognitivocomportementales. Ces trois types de traitement permettent une amélioration rapide et significative des mères. Chez les enfants de ces mères déprimées, certains symptômes tels les troubles du sommeil, de l'alimentation ou les pleurs ne sont pas améliorés par les prises en charge précoces. De même, la qualité des interactions entre la mère et son enfant n'est pas améliorée par le traitement de la dépression de la mère, alors qu'elle peut l'être par l'amélioration de la qualité du soutien conjugal. En revanche, on note une influence positive sur la demande d'attention, les capacités à gérer les séparations, le jeu, la tendance à un attachement « secure » et la qualité globale de la relation. Pour cette dernière, les thérapies cognitivocomportementales semblent d'efficacité supérieure à celle des entretiens de guidance et des psychothérapies d'inspiration psychanalytique. Seule une analyse très fine de la pathologie mais également du milieu socio-familial et des particularités de chaque dyade mère-enfant est nécessaire pour définir le mode de traitement adapté à chaque cas (Sutter-Dallay, 2002).

Les enfants dont un parent est atteint de maniaco-dépression

Il faut prendre en compte aussi bien le poids génétique que les modifications de la qualité des échanges intrafamiliaux dans la mesure où la grande majorité des enfants vivent dans leur milieu naturel (Hammen et al., 1990).

En dehors de l'impact de symptômes particulièrement dérangeants tels que idées suicidaires et autres comportements à

haut risque, l'épisodicité d'un trouble de l'humeur et notamment les transitions rapides entre la manie et la dépression sont problématiques pour un enfant qui se voit forcé d'adapter constamment son comportement en fonction de l'état imprévisible du parent. De plus, les séparations répétitives du parent, suite aux hospitalisations, représentent des événements de vie stressants pour l'enfant. Les enfants d'un parent bipolaire sont plus souvent confrontés à des ruptures familiales étant donné le risque élevé de séparations et de divorces chez les personnes souffrant d'un tel trouble (Weissman et al., 1991). Il existe chez ces familles un effort important pour écarter tout sentiment d'abandon, de chagrin, de colère ou même d'affection. Les communications sur ces sujets au sein de la famille sont très rares et difficiles. Leurs membres sont dans des rapports d'impuissance, de délaissement et de dépendance dans leurs relations intimes et ont tendance à rester isolés, excluant quiconque n'appartient pas à leur famille, pensant se suffire à eux-mêmes. Il existe un déplacement sur leurs enfants de leur faible estime d'eux-mêmes. Ces aspects renforcent l'isolement de ces familles et influent sur les qualités éducatives de ces parents dont les personnalités particulières sont présentes même en dehors des épisodes thymiques. Les conjoints présentent souvent des dépressions chroniques.

Les enfants soumis aux variations d'humeur de l'un et de l'autre sont privés d'une source mobilisable et fiable de soins. Lors de la *Strange Situation* d'Ainsworth et al. (1978, le bébé est en présence de sa mère, puis une autre personne entre et la mère s'en va : l'enfant montre des signes d'inquiétude, d'alarme, dont la nature montre son type d'attachement –secure ou insecure évitant, ambivalent ou désorganisé–), ces enfants montrent une moindre prise de conscience de la disparition de la mère et semblent plus s'en détourner lors de son retour. Ces données suggèrent que ces enfants apprennent très tôt à réprimer leurs émotions, tant de tristesse que de déception, d'anxiété ou de colère. Une étude récente a examiné la prévalence de troubles psychiatriques dans un large échantillon d'enfants de parents atteints d'un trouble bipolaire. Les conclusions démontrent que ces enfants présentent un plus grand risque de développer une grande diversité de troubles psychiatriques tels que des troubles dépressifs, anxiété de séparation, phobie sociale, ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder), toxicomanie, etc. (Henin et al., 2005). La pathologie bipolaire récurrente a des effets significatifs à long terme sur l'adaptation psychosociale des enfants (Mayo et al., 1979).

CONSÉQUENCES DES TROUBLES ANXIEUX MATERNELS SURVENANT PENDANT LA GROSSESSE ET/OU LE POST-PARTUM

Différentes études montrent qu'un niveau élevé d'anxiété et de stress chez la femme enceinte a une influence négative sur le développement du fœtus. Une étude récente a montré qu'un niveau élevé d'anxiété et de stress entre les 12^{ème} et 22^{ème} semaines de grossesse est associé à un risque accru de développement ultérieur de symptômes ADHD chez l'enfant. Les problèmes d'autorégulation résulteraient d'une modification subtile au niveau du développement cérébral du fœtus. C'est

entre les 12^{ème} et 22^{ème} semaines de grossesse que se développe la majeure partie des neurones cérébraux et qu'ils occupent une place et une fonction spécifiques. Ce ne serait qu'au cours de cette période critique de la grossesse que l'anxiété aurait des conséquences sur le comportement ultérieur de l'enfant (Van Den Bergh et al., 2006).

Les troubles anxieux généralisés

Les conséquences de ces troubles sont variées. Dans un éditorial, Glover (1997) rappelle que les stress maternels anténataux sont fréquemment liés à des complications obstétricales : plus de prématurité, des bébés de plus petits poids et périmètres crâniens, ayant des scores plus bas aux examens neurologiques néonataux (Lou et al., 1994). Les mécanismes mis en cause par l'auteur seraient des anomalies de l'axe adrénno-hypothalamo-hypophysaire.

Les troubles paniques

Il se dégage des études relevées par Shear et Mammen (1995) que la grossesse joue un rôle de mise à distance des crises de panique qui réapparaissent, parfois même plus intenses et plus fréquentes, au cours des trois premiers mois du post-partum. Les troubles paniques surviennent parfois pour la première fois au cours de cette période. Des troubles dépressifs associés à des troubles paniques ou à une agoraphobie chez les parents confèrent un plus grand risque de dépression et de troubles anxieux chez l'enfant âgé de 6 à 17 ans. Un trouble panique chez un parent est un facteur de risque important d'anxiété de séparation chez l'enfant (Weissman et al., 1984).

Les troubles obsessionnels et compulsifs

Shear et Mammen (1995) rappellent les études réalisées par Pollitt (1957) et Ingram (1961) puis plus tard par Buttolph et Holland (1990) dans lesquelles la grossesse et la naissance d'un enfant ont été décrites comme des facteurs précipitants de ces troubles. Une explication avancée est la croissance rapide des taux d'oestrogènes ayant un impact sur la fonction sérotoninergique cérébrale. Les craintes retrouvées concernent l'enfant avec des phobies d'impulsion, des craintes de lui faire du mal, de le blesser. Ces craintes conduisent à un évitement du bébé par sa mère causant une interruption de leur relation.

Shear et Mammen concluent que les troubles anxieux, pris dans leur globalité, sont plus fréquents, et parfois plus sévères, pendant le post-partum, lequel semble être à considérer comme une période à risque.

SYNDROME DE MÜNCHHAUSEN PAR PROCURATION

Il s'agit d'une forme particulière mais non exceptionnelle de maltraitance. Décrit par le pédiatre Meadow en 1977, son diagnostic repose sur quatre critères comprenant la survenue chez un enfant d'une maladie simulée et/ou produite par un parent, des demandes insistantes du parent auprès de médecins pour examiner et soigner l'enfant (conduisant à des procédures diagnostiques et thérapeutiques multiples), un déni de la

reconnaissance de la cause de la maladie par le parent responsable et enfin une disparition des symptômes quand l'enfant est séparé du parent responsable.

Ces symptômes protéiformes sont ingénieusement inventés ou falsifiés ou fabriqués au point d'entraîner la conviction des médecins : par exemple, une falsification des prélèvements sanguins ou urinaires par adjonction de sel, sucre, albumine et toxiques divers ; des hémorragies factices (par adjonction de sang animal dans les prélèvements ou encore par des colorants) ou hémorragies vraies, induites (par l'administration d'anticoagulants) ; une hypoglycémie (par injection d'insuline) ; des troubles digestifs par l'administration dissimulée de substances émétisantes, etc. Le parent responsable paraît toujours prompt à collaborer avec l'équipe soignante, mais en apparence seulement, avec la fuite au moindre soupçon.

On voit tous les degrés dans la gravité de la situation. Le taux de mortalité est estimé de 7 à 9 % dans ces syndromes de Münchhausen par procuration.

ENFANTS DE PARENTS ALCOOLIQUES ET/OU TOXICOMANES

Les troubles liés à la consommation de substances psychoactives apparaissent comme un véritable problème de santé publique. L'exposition des enfants à ces substances, que ce soit directement ou indirectement, entraîne des conséquences non seulement sur le plan somatique mais également comportementales, psychopathologiques et relationnelles ainsi que des altérations dans les apprentissages (Chouly De Lenclave et al., 2002).

Alcoolisme maternel

Cette problématique est souvent majorée par l'association à d'autres intoxications (tabagisme, toxicomanies), à l'alcoolisme paternel, et à des difficultés socio-économiques. Le bébé est soumis à l'intoxication dès la grossesse, car l'alcool traverse facilement le placenta et d'autant plus que le foie fœtal a de faibles capacités de catabolisation de l'alcool. La période de vulnérabilité maximale se situe au premier trimestre de la grossesse. L'alcoolisation transitoire semble avoir des conséquences plus importantes à doses égales qu'une alcoolisation quotidienne.

Le syndrome alcoolique fœtal (SAF), surviendrait chez environ 2 % des enfants exposés à l'alcool in utero, mais des formes mineures seraient décrites chez 30 à 40 % des enfants. Il comprend un retard de croissance avant puis après la naissance, des troubles du système nerveux central (hypotonie, troubles de la coordination) des anomalies cranio-faciales et diverses anomalies physiques associées (système cardiovasculaire, uro-génital,...). Il est difficile de préciser à partir de quelle dose d'alcool le risque existe. Ce risque augmente avec l'importance de la consommation d'alcool.

Dès la naissance, qu'il y ait un SAF ou non, le syndrome d'imprégnation alcoolique se manifeste par un état d'abattement et de torpeur. Des anomalies telles qu'un syndrome de sevrage (réalisé par la section du cordon ombilical) avec trémulations, mauvaise succion et irritabilité peuvent apparaître. Ces troubles du comportement tendent à diminuer la qualité des interactions

mère-bébé, d'autant que les mères poursuivent souvent leur intoxication après la naissance (cercle vicieux altérant les interactions). Le comportement maternel peut osciller entre la négligence et la surévaluation des besoins propres de l'enfant.

Le traitement comporte un traitement de l'alcoolisme maternel et des intoxications éventuellement associées. Il est particulièrement souhaitable que la mère parvienne à interrompre son intoxication pendant la grossesse. Un travail psychothérapeutique mère-nourrisson, associant écoute empathique et guidance par rapport au bébé, constitue un élément essentiel de la prise en charge. Un abord psychothérapeutique du couple parental ou de la famille peut être utile, en raison de l'intrication de l'alcoolisme maternel avec la vie conjugale et familiale et de la fréquence de l'alcoolisme du père.

A l'âge d'un an, un plus grand pourcentage de nourrissons de mères alcooliques présente lors de la « strange situation » une insécurité dans leur comportement d'attachement. Pour l'enfant plus âgé, les antécédents d'alcoolisme maternel pendant la grossesse constituent un facteur de risque d'instabilité psychomotrice, de diminution des capacités d'attention, de diminution du quotient intellectuel, et des troubles comportementaux et relationnels.

Weinberg (1996) propose de tenir compte des conditions prénatales telles que l'exposition à l'alcool, l'exposition à d'autres substances, la malnutrition maternelle, les défauts de soins, le suivi de la grossesse, le nombre de grossesses antérieures et enfin le sexe et la race. Selon lui, tous ces facteurs peuvent potentialiser les effets de l'alcoolisation prénatale. Les facteurs génétiques jouant un rôle dans le développement des enfants sont également à prendre en compte. En effet, les facteurs génétiques hérités de chacun des parents peuvent contribuer à la susceptibilité du fœtus aux effets de l'alcoolisation in utero et l'alcoolisme parental peut entraîner des altérations du matériel génétique hérité (ainsi certains des effets attribués à l'alcoolisme maternel pourraient être liés à l'alcoolisme paternel avant la conception). Weinberg considère également les conditions environnementales postnatales telles que l'instabilité socio-économique, l'instabilité affective et les troubles de l'attachement présentés par les enfants, la violence intrafamiliale, les hospitalisations des enfants, les affections traumatiques et toxiques des enfants ainsi que l'exposition précoce de ces enfants à diverses substances (sédatifs, tabac,...).

Lieberman (1998) met en avant le fait que les enfants de parents alcooliques auraient 10 fois plus de risque de développer un abus ou une dépendance à l'alcool par rapport aux enfants de parents non alcooliques. Il dégage un certain nombre de facteurs de risque : outre la vulnérabilité génétique, les troubles psychopathologiques et les facteurs environnementaux, il met en évidence quelques particularités chez ces enfants. En effet, ils présenteraient un plus bas niveau de réponse à l'effet toxique de l'alcool, avec une tolérance plus importante, cette dernière interférant avec les mécanismes de régulation qui tendent à diminuer les consommations. De plus ces enfants auraient un plus haut niveau de réponse à l'effet récompensant et anxiolytique de l'alcool. Lieberman rapporte

également que les enfants de parents alcooliques sont plus sensibles, après une intoxication aiguë, à la symptomatologie dite de la « gueule de bois » qui serait exacerbée et ressentie comme des signes de sevrage entraînant ainsi des stratégies de lutte et le renouvellement de l'ingestion d'alcool.

Toxicomanies

Il s'agit de populations pour lesquelles la grossesse est souvent diagnostiquée tardivement (dénier ou méconnaissance), les consommations de produits sont niées ou cachées et la compliance du suivi médical et obstétrical est anarchique.

Les nourrissons nés de mères dépendantes aux opiacés (héroïne, méthadone) présentent fréquemment un retard de croissance intra-utérin, sont souvent prématurés, et des symptômes de sevrage in utero sont typiquement observés. La tératogénicité retrouvée chez les nouveau-nés de mères héroïnomanes résulte le plus souvent de co-intoxication par la cocaïne et/ou l'alcool. Le syndrome de sevrage néonatal est une complication fréquente de la consommation d'opiacés au cours de la grossesse. Il survient si la mère poursuit son intoxication jusqu'à la naissance mais il est absent si elle a cessé ses consommations une semaine avant l'accouchement. Les premiers symptômes apparaissent dans les deux à trois premiers jours qui suivent l'accouchement. Le tableau clinique regroupe un ensemble de signes neuropsychiques, digestifs et sympathiques : agitation, pleurs, tremblements, trémulations, insomnies, hypertonie, hyperréflexie, hyperactivité motrice, diarrhées et vomissements, éternuements, rhinorrhée, fièvre. En cas de traitement par méthadone au cours de la grossesse, le syndrome de sevrage est d'apparition plus tardive et de durée plus prolongée. Certains symptômes peuvent persister pendant les quatre premiers mois de la vie (troubles du sommeil et de l'alimentation, hypertonie, agitation, pleurs).

La cocaïne, par son action sur le système adrénergique, entraîne des complications aussi bien obstétricales que fœtales (accouchements prématurés, fausses couches, ruptures utérines, hématomes rétroplacentaires, hypoxies fœtales, retards de croissance, malformations neurologiques, digestives, cardiaques,...). On retrouve également un syndrome de sevrage néonatal chez les nouveau-nés exposés in utero à la cocaïne. S'il est moins fréquent et moins sévère que celui lié à l'héroïne, les symptômes en sont cependant similaires.

Comme dans l'alcoolisme, on observe le cercle vicieux affectant les interactions mère-nourrisson, car les difficultés propres aux nourrissons se combinent aux difficultés maternelles notamment la dépression, la tendance à répéter leurs propres carences affectives précoces, les difficultés conjugales et socio-économiques. La problématique narcissique de ces mères ou de ces couples peut être très envahissante. L'enfant peut représenter à la fois un enfant réparateur, un enfant pour repartir à zéro. Il apparaît que la grossesse se passe souvent mieux que la suite. Il ne faut cependant pas oublier combien ces grossesses peuvent être chargées de culpabilité.

A moyen et à long terme, l'évolution de l'enfant est beaucoup moins liée à l'exposition in utero au toxique qu'au contexte

psychosocial de son développement ainsi qu'aux difficultés et troubles psychologiques de la mère et du père et à leur investissement pour leur bébé. Lejeune (1997) recense un certain nombre de facteurs négatifs environnementaux : violence intra-familiale et de quartier, maltraitance, délinquance des parents, précarité sociale, absentéisme des parents, décès d'un parent, ruptures familiales.

Le taux de séparation de l'enfant de son milieu familial est élevé dans cette population. Cette séparation est soit précoce, du fait des complications médicales néonatales, soit secondaire pour des raisons socio-judiciaires (négligence, mauvais traitements, infractions à la législation des stupéfiants et incarcérations) ou à la demande d'un parent. Certains auteurs ont dégagé les principaux facteurs environnementaux corrélés au placement de l'enfant :

- l'ancienneté de la toxicomanie, la poursuite des consommations jusqu'à l'accouchement, l'âge avancé de la mère, la prise de produits illicites malgré le traitement de substitution, l'intoxication alcoolique associée
- l'absence de suivi ou un suivi chaotique de la grossesse, l'absence de visite des parents au nouveau-né hospitalisé en service de néonatalogie
- une situation sociale précaire, l'absence de domicile fixe
- des antécédents de placement ou d'abandon des enfants précédents
- des antécédents d'abus sexuels dans l'enfance de la mère.

Les enfants de parents toxicomanes sont particulièrement à risque de développer des troubles psychopathologiques tels que des troubles externalisés (trouble des conduites, trouble oppositionnel, trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention) ou des troubles internalisés (troubles de l'humeur ou troubles anxieux). Les troubles externalisés seraient plus fréquemment retrouvés chez enfants de parents toxicomanes que chez les enfants de parents alcooliques. Ils surviendraient plus fréquemment chez les garçons avec une corrélation à la dépendance paternelle, tandis que les troubles internalisés seraient liés à la dépendance maternelle. Certains auteurs retrouvent une prédominance de certains troubles en fonction de l'âge : de 3 à 7 ans, des troubles anxieux et une baisse des performances intellectuelles ; entre 8 et 17 ans, un trouble des conduites et des consommations de drogues.

On voit donc la nécessité mais aussi les difficultés d'un soutien médico-psychologique chez de tels parents, l'intérêt d'équipes à la fois familiarisées avec la prise en charge de patients toxicomanes et les problèmes des relations précoces parents-bébé. Une collaboration pluridisciplinaire (médecins, psychologues et psychiatres, travailleurs sociaux, juges d'enfants) est indispensable afin de faire une juste évaluation des risques encourus par l'enfant et des capacités maternelles et parentales à s'occuper de celui-ci sans naïveté et idéalisation des ressources parentales ni à l'inverse adopter une position pessimiste systématique.

CONCLUSIONS

Les enfants dont les parents ont des maladies mentales sont considérés comme particulièrement vulnérables. En dépit de cela, beaucoup d'entre eux évoluent bien et deviennent des adultes et parents responsables et heureux. La capacité de résister aux difficultés dépend dans une certaine mesure du tempérament et de la compétence de l'enfant lui-même, mais également de la présence de facteurs protecteurs dans la vie de ces enfants. Ainsi, une relation affectueuse entre le parent et l'enfant, des adultes qui s'intéressent particulièrement à l'enfant, une garde d'enfants de haute qualité, de bonnes écoles et des loisirs peuvent donner des alternatives positives.

Dans certaines situations, la question se pose de savoir s'il est nécessaire de séparer un enfant de ses parents pour préserver son développement psychique et intellectuel (Berger, 1992). L'évidence d'une telle décision s'impose dans des contextes tels les sévices graves, l'abandon ou les négligences qui mettent en danger la vie d'un bébé. La notion de protection est alors prioritaire. Mais dans les autres situations ne mettant pas sa vie directement en péril, cette décision est difficile à prendre. Il existe de nombreuses modalités de séparation, plus ou moins complètes. En ce qui concerne les bébés, différentes sortes de distanciation peuvent être mises en œuvre, à condition qu'elles soient suivies par une équipe spécialisée dans ce travail. Il est important de souligner que la séparation protège physiquement l'enfant mais ne traite pas les difficultés psychiques engendrées par les traumatismes subis. Un abord thérapeutique concomitant est toujours nécessaire. Comme l'a souligné David (1989), la séparation peut être traumatique et nocive en elle-même si elle ne s'accompagne pas d'un traitement, c'est-à-dire de la mise en place d'un dispositif précis d'écoute et d'accompagnement de l'enfant avant, pendant, et après la séparation.

Différentes organisations belges ont pour objectif de venir en aide aux personnes atteintes d'un trouble psychiatrique ainsi qu'à leur entourage familial. Elles s'attachent à promouvoir la qualité de vie des malades mentaux et de leur famille. Elle propose des groupes de paroles, des journées d'étude et d'informations, des brochures et des livres destinés aux proches (dont les enfants) de patient atteint d'un trouble psychiatrique. Les unités « mère-bébé » permettent d'éviter la rupture du lien entre le parent et son bébé en hospitalisant simultanément le parent et l'enfant. Le but étant d'aider la mère à développer son identité maternelle, et de permettre l'établissement de la relation mère-enfant en évitant le caractère massif et potentiellement dangereux pour l'enfant de la pathologie maternelle. Ces unités tentent d'éviter les traumatismes d'une séparation hâtive et mal préparée.

Pour conclure, une collaboration pluridisciplinaire entre médecins, psychologues, intervenants sociaux, services d'aide à la jeunesse et protection de la jeunesse est indispensable afin de faire une juste évaluation des risques encourus par l'enfant et des capacités maternelles et parentales à s'occuper de celui-ci sans naïveté et idéalisation des ressources parentales ni à l'inverse adopter une position pessimiste systématique.

RÉSUMÉ

Les enfants de parents présentant des troubles psychiatriques font partie d'une population à risque psychiatrique. Le risque génétique ne peut être mis de côté, même si l'impact des facteurs familiaux et sociaux semble très important. Le poids des troubles psychiatriques parentaux est différent selon l'âge, la période de développement, la plus ou moins grande vulnérabilité de l'enfant, mais aussi selon la nature de la pathologie, sa gravité, sa durée et son évolution sous traitement. L'environnement familial et social est également un facteur important. Ce travail de revue s'attache à décrire le devenir d'enfants nés de parents présentant divers troubles notamment la schizophrénie, les troubles de l'humeur, et les dépendances.

SAMENVATTING

Kinderen uit ouders met psychiatrische aandoeningen lopen zelf ook een verhoogd risico tot het ontwikkelen van psychiatrische klachten. Ondanks het feit dat familiale en sociale factoren hierbij een belangrijke rol spelen kan een genetische component niet uitgesloten worden. De impact die ouderlijke psychiatrische aandoeningen uitoefenen is zowel afhankelijk van de leeftijd van het kind, zijn ontwikkelingsstadium en de hiermee geassocieerde kwetsbaarheid als van de aard, de ernst en de duur van de pathologie en zijn therapeutische evolutie. Familiale en sociale omgevingsfactoren spelen ook een belangrijke rol. Dit overzichtartikel beschrijft de prognose van kinderen uit ouders met psychiatrische problemen, in het bijzonder voor schizofrenie, gemoedsstoornissen en verslavingsproblematiek.

RÉFÉRENCES

- Ainsworth M., Blehar M.C., Waters E., Wall S.** Patterns of attachment : A psychological study of the strange situation, Hillsdale N.J., Erlbaum (1978).
- Anthony E.J.** Modèle d'intervention au niveau du risque et de la vulnérabilité pour enfants de parents psychotiques, in Anthony E.J., Childand C. et Koupernick C. (eds), L'enfant à hauts risques psychiatriques, L'enfant dans sa famille, Paris, PUF (1980).
- Berger M.** Les séparations parents-enfant à but thérapeutique, Paris, Dunod (1992).
- Bernard-Bonnin A.C.** La dépression de la mère et le développement de l'enfant, Paediatr. Child Health, 9, 589-598 (2004).
- Bourdier P.** L'hypermaturation des enfants de parents malades mentaux, Rev. Franç. Psychan., XXXVI, 1, 19-42 (1973).
- Buttolph M.L., Holland A.D.** Obsessive-compulsive disorder in pregnancy and childbirth, in : Jenike M.A., Baer L. and Minichiello W.E. (eds), Obsessive-compulsive disorder : Theory and management, Year Book Medical Publishers, Chicago, 89-95 (1990).
- Campbell S.B., Cohn J.F.** Prevalence and correlates of post-part depression in first-time mothers, J. Abnormal Psychol., 4, 594-599 (1991).
- Cardno A.G., Gottesman I.I.** Twin studies of schizophrenia : from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics (review). Am. J. Med. Genet., 97, 12-7 (2000).
- Chouly de Lenclave M.B., Lauwerier L., Olivier N., Bailly D.** Les enfants de parents alcooliques et toxicomanes, in Bailly D. (ed), Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent - progrès en pédiatrie, Doin, Paris, 5, 41-56 (2002).
- Cicchetti D., Toth S.L.** The development of depression in children and adolescents, Am. Psychol., 53, 221-241 (1998a).
- Cicchetti D., Rogosch F.A., Toth S.L.** Maternal depressive disorder and contextual risk : Contributions to the development of attachment insecurity and behavior problems in toddlerhood. Dev. Psychopathol., 10, 283-300 (1998b).
- Cohn J.F., Matias R., Tronick E.Z., Connell D., Lyons-Ruth H.K.** Face-to-face interactions of depressed mothers and their infants, in Tronick E., Field T. (eds), Maternal depression and infants disturbances : new directions for the child development, San Francisco, Jossey-Bass (1986).
- Cooper P.J., Murray L.** Post natal depression, a clinical review, Br. J. Psychiatr., 316, 1884-1886 (1998).
- Cox J.L.** Postnatal depression : a serious and neglected post-partum complication, Baillière's Clin. Obstet. Gynaecol., 3, 839-854 (1989).
- Craddock N., Jones I.** Genetics of bipolar disorder. J. Med. Genet., 36, 585-594 (1999).
- Craddock N., O'Donovan M.C., Owen M.J.** The genetics of schizophrenia and bipolar disorder : dissecting psychosis. J. Med. Genet., 42, 193-204 (2005).
- Cummings E.M., Davies P.T.** Maternal depression and child development, J. Child. Psychol. Psychiatr., 1, 73-112 (1994).
- David M.** Dangers de la relation précoce entre le nourrisson et sa mère psychotique, La psychiatrie de l'enfant, XXIV, 1, 151-196 (1981).
- David M.** Le placement familial. De la pratique à la théorie, Paris, ESF (1989).
- Field T.** Models for reactive and chronic depression in infancy. New. Dir. Child Dev., 34, 47-60 (1986).
- Field T., Healy B., Eastwood M.R., Kedwardh B., Shepherd M.** Infants of depressed mothers show "depressed" behaviour even with non depressed adults, Child Develop., 59, 1569-1579 (1988).
- Field T., Healy B., Goldstein S., Guthertz M.** Behaviour-state matching and synchrony in mother-infant interactions in non-depressed versus depressed dyads, Development Psychol., 26, 7-14 (1990).
- Field T.** The treatment of depressed mothers and their infants, in Murray L., Cooper P. (eds). Postpartum depression and child development, New York, Guilford, 221-237 (1997).
- Glover V.** Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. Editorial, Br. J. Psychiatr., 171, 105-106 (1997).
- Golse B.** Les carences affectives, in Ferrari P., Epelbaum C., Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Paris, Flammarion, p. 588 (1993).
- Goodman S.H., Brumley H.E.** Schizophrenic and depressed mothers : Relational deficits in parenting, Dev. Psychol., 26, 31-39 (1990).
- Gross D., Conrad B., Fogg L., Wothke W.** A longitudinal model of maternal self-efficacy, depression, and difficult temperament during toddlerhood, Res. Nurs. Health, 17, 207-215 (1994).
- Hammen C., Burge D., Burney E., Adrian C.** Longitudinal study of diagnoses in children of women with unipolar and bipolar affective disorder, Arch. Gen. Psychiatry, 47, 1112-1117 (1990).
- Hannah P., Adams D., Lee A., Glover V., Sandler M.** Links between early postpartum mood and postnatal depression, Br. J. Psychiatr., 160, 777-780 (1992).
- Hay D.F., Pawlby S., Sharp D., Asten P., Mills A., Kumar R.** Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression. J. Child Psychol. Psychiatry, 42, 871-889 (2001).
- Henin A., Biederman J., Mick E., Sachs G.S., Hirshfeld-Becker D.R., Siegel R.S., McMurrich S., Grandin L., Nierenberg A.A.** Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder : a controlled study, Biol. Psychiatry, 58, 554-561 (2005).

- Hill J.** Parental psychiatric disorder and the attachment relationship, in Göpfert M, Webster J, Seeman MV (eds). Parental psychiatric disorders. Cambridge, Cambridge University Press, inc, 7-41 (1996).
- Hipwell A.E., Kumar R.** Maternal psychopathology and prediction of outcome based on mother-infant interaction ratings (BMIS), *Br. J. Psychiatr.*, 169, 655-661 (1996).
- Hossain Z., Field T., Gonzalez J., Malphurs J., Del Valle C., Pickens J.** Infants of "depressed" mothers interact better with their nondepressed fathers, *Infant Ment. Health J.*, 15, 348-357 (1994).
- Ingram I.M.** Obsessional illness in mental hospital patients, *J. Ment. Sci.*, 107, 382-402 (1961).
- Jones I., Kent L., Craddock N.** Genetics of affective disorders, in McGuffin P, Owen M., Gottesman I.I. (eds). Psychiatric genetics and genomics. Oxford, Oxford University Press, 211-245 (2002).
- Kendler K.S.** Schizophrenia : genetics, in Sadock B.J., Sadock V.A., (eds) Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Vol 1. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 1147-1159 (2000).
- Kumar R., Robson K.M.** A prospective study of emotional disorders in childbearing women, *Br. Psychiatry*, 144, 35-47 (1984).
- Lamour M.** Des nourrissons avec leurs mères psychotiques, *Revue de pédiatrie*, 21, 7, 327-333 (1985).
- Lamour M.** Les nourrissons de parents psychotiques, in Lebovici S., Weil-Halpern F. (eds), Psychopathologie du bébé, Paris, PUF (1989).
- Lebovici S.** Le nourrisson, la mère et le psychanalyste, Paris, Le Centurion (1983).
- Lebovici S., Rabain-Lebovici M.** Psychopathologie des enfants provenant de familles psychotiques ou dépressives, in Lebovici S, Diatkine R et Soulé M (eds), Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Paris, PUF, 2777-2791 (2004).
- Lejeune C.** Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs nouveau-nés : une révolution culturelle nécessaire. *Interventions*, 62, 3-8 (1997).
- Lieberman L.D.** Overview of substance abuse prevention and treatment approaches in urban settings : The Center for Substance Abuse Prevention Programs for Pregnant and Postpartum Women and their Infants. *Women's Health Issues*, 8, 209-217 (1998).
- Lou H., Hansen D., Nordenfoft M.** Prenatal stressors of human life affect fetal brain development, *Dv. Med. Child Neurol.*, 36, 826-832 (1994).
- Mayo J.A., O'Connell R.A., O'Brien J.D.** Families of manic-depressive patients : Effect of treatment, *Am. J. Psychiatr.*, 12, 1535-1539 (1979).
- McGuffin P., Katz R.** The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br. J. Psychiatry*, 155, 294-304 (1989).
- McGuffin P., Owen M.J., O'Donovan M.C., Thapar A., Gottesman I.I.** Seminars in psychiatric genetics. London : Royal College of Psychiatrists, 87-109 (1994).
- McGuffin P., Rutter M.** Génétique et psychiatrie infantile : présent et futur. Les éditions INSERM, 841-853 (2002).
- Meadow R.** Münchhausen syndrome by proxy : the hinterland of child abuse, *Lancet*, 2, 343-345 (1977).
- Murray L., Stanley C., Hooper R., King F., Fiori-Cowley A.** The role of infant factors in post natal depression and mother-infant interactions, *Dev. Med. Child. Neurol*, 38, 109-119 (1996).
- Murray L., Sinclair D., Cooper P., Ducournau P., Turner P., Stein A.** Socioemotional development of 5-years old children of postnatally depressed mother, *J. Child Psychology and Psychiatry*, 40, 1259-1271 (1999).
- O'Hara M.W., Swain A.M.** Rates and risk of postpartum depression : A meta-analysis, *Int.Rev.Psychiatry*, 8, 37-54 (1996).
- Person-Blennow I.** Offspring of women with nonorganic psychosis : Mother-infant interaction and fear of strangers during the first year of life. *Acta Psychiatr. Scand.*, 78, 379-383 (1988).
- Pilowsky D.J., Wickramaratne P., Nomura Y., Weissman M.M.** Family discord, parental depression, and psychopathology in offspring : 20-year follow up, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 45,452-460 (2006).
- Pollitt J.** Natural history of obsessional states, *Br. Med. J.*, 1, 194-197 (1957).
- Preisig M., Merlo M.C.G.** Enfants à risque : Devenir des enfants de parents maladies mentaux, in Ferrari P. (ed), Actualités en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Flammarion, Paris, 7, 66-79 (2001).
- Racamier P.C.** Les paradoxes des schizophrènes, *Rev. Franç. Psychan.* 42, 5-6, 871-885 (1978).
- Rutter M.** Children of sick parents, Londres, Oxford Univ. Press (1986).
- Rutter M.** Psychosocial resilience and protective mechanisms, in Rolf J., Masten A.S., Cicchetti D., Nuechterlein K.H., Weintraub S. (eds), Risk and protective factors in the development of psychopathology, Cambridge, Cambridge University Press, 180-214 (1990).
- Shear M.K., Mammen O.** Anxiety disorders in pregnant and postpartum women, *Psychopharmacol. Bull.*, 31, 693-703 (1995).
- Stern D.N.** Micro-analyse de l'interaction mère-nourrisson, *La psychiatrie de l'enfant*, 26, 217-235 (1983).
- Sutter-Dallay A.L.** Les enfants de mères déprimées, in Bailly D, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent- progrès en pédiatrie, Doin, Paris, 4, 35-41 (2002).
- Tronick E., Als H., Adamson L., Brazelton T.B.** The infant response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction, *J. Am. Acad. Child. Psychiatr.*, 17, 1-13 (1978).
- Tronick E.Z., Field T.N.** Maternal depression and infant disturbance, Monographie, New Direction for Child Development, San Francisco, Jossey-Bass, n° 34 (1986).
- Tronick E.Z., Weinberg M.K.** A propos des conséquences toxiques psychiques de la dépression maternelle sur la régulation émotionnelle mutuelle des interactions mère-bébé : l'impossibilité de créer des états de conscience dyadiques, in Mazet P, Lebovici S. Psychiatrie périnatale, PUF, Paris, 299-334 (1998).
- Van Den Bergh B., Mennes M., Stevens V. et al.** ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety, *Pediatric Research*, 59, 78-82 (2006).
- Weinberg J.** New direction of fetal alcohol Syndrome research. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20 (Suppl), 72A-77A (1996).
- Weissman M.M., Leckman J.F., Merikangas K.R., Gammon G.D., Prusoff B.A.** Depression and anxiety disorders in parents and children, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 41, 845-852 (1984).
- Weissman M.M., Livingston-Bruce M.L., Leaf P.J., Floio L., Holzer C.** Affective disorders, in Robins LN, Regier D (eds), Psychiatric Disorders in America, New York, MacMillan, 53-80 (1991).
- Winnicott D.W.** L'effet des parents psychotiques sur le développement affectif de l'enfant, in De la pédiatrie à la psychanalyse, trad. Fr., Paris, Payot (1961).

Dr Julie Jacquart

Hôpital de Jour Universitaire « La Clé »,
Boulevard de la Constitution 153, 4000 Liège
Tél. +32 4 342 65 96
Email: julie.jacquart@ulg.ac.be

FAMILY MYTHS AND ACCULTURATION

MYTHES FAMILIAUX ET ACCULTURATION

Guy Maruani¹

ACCULTURATION ENDANGERS THE PROCESSES OF ADHESION TO THE FAMILY MYTH AND SHATTERS TRADITIONAL IDENTITIES AND ADAPTATIVE ROLES, MAKING WAY FOR ANTI-SOCIAL BEHAVIOR.

APPLYING THE COMBINATORY MATRIX OF THE MENDELIAN LAW OF TRANSMISSION TO ACQUIRED CULTURAL TRAITS ALLOWS TO INTRODUCE A SOCIOGENETIC MODEL OF FAMILIAL SCHISMS. THE DYNAMIC EFFECTS OF ACCULTURATION PLAY UPON THE DOMINANT OR RECESSIVE QUALITY OF THE FAMILY MYTH (*THE CULTURAL GENOTYPE*) WHICH AMONG CULTURAL HETEROZYGOTES VARIES ALONG EVOLVING SOCIAL STANDARDS AND TENDS TO GENERATE CONFLICTUAL BEHAVIORS (*THE CULTURAL PHENOTYPE*).

Key words : Myth function, Transgenerational behavior, Sociogenetics, Acculturation processes, Sense of identity

According to anthropologists such as Claude Levi-Strauss (1971) and Edmund Leach (1972) a myth is a tale about origins that conveys a set of directions for dealing with reality and is transmitted from generation to generation. Thus a myth is a sort of self-help guide to understanding the world since it assigns meanings to the social behaviors of the group.

For centuries the function of the myth was fulfilled by religion, folk tales, and father-to-son and mother-to-daughter teaching of skills (craftsmanship or domestic knowledge). With the rise of industrial society and the concomitant shifts in populations, the function of myth has been transferred increasingly to educational institutions, and today specifically to the media which disseminate a homogenizing ideology. Nevertheless and despite their often unstable environment many families manage to retain anecdotes and stories about their origins and ancestors, stories which often cluster around precious or plebeian artifacts, photographs, and even recipes. Taken together these stories form a myth and allow the formation of a familial identity (Ferreira, 1966).

This identity is reinforced when the subject can rely upon a significant family name and believes in the family myth. However serious problems can occur when the subject stops believing consciously in the myth of his family, particularly because of acculturation to the dominant ideology; more exactly difficulties convene when the subject cannot consciously identify with the family myth while *at the same time* he continues to believe in it unconsciously in the obscure depths of the self in a kind of self-knotted double-bind (Maruani, 1982).

ACCULTURATION AND “DECULTURATION”

Migration, either from rural areas to cities within the same country or from abroad to a foreign metropolis enhances the

probability of such an inner conflict, the important question of language being of course intermingled when people have emigrated from a different country. France, like United States and Australia, is a country of immigration. For many immigrants to France or Belgium the acculturation process begins in the very country of origin, since many of these countries had been colonized by France, further complicating the situation. (May be the omnipresent American television programs play a part similar to the remnants of colonization regarding immigration to the U.S). Still many immigrants arrive in France not only as foreigners but also as total strangers who must adapt themselves quickly to a society which trades status against role and to a culture where the triumphant youth body is the religion, where exchange value prevails over use value and where the computer has revolutionized the workplace.

In France (Anguis et al., 2002; Mouquet et al., 2006) and Belgium (Van Casteren et al., 1993; Bossuyt et al., 2007) the suicide and suicide attempt rates are the highest among the people who are the targets of these phenomena (Maruani, 1984) i.e. adolescents, menopausal women, and the elderly. I will only mention here that the most vulnerable adolescents come from immigrant families. Their suicidal behavior typically varies according to gender: girls try to kill themselves by massive ingestion of prescription or over-the-counter drugs while boys turn to illegal drugs and risk-taking and violent behavior.

Illegal drugs are often used as a metonymy of the new dominant social culture, breaking away from the culture of origin: for example youngsters coming from north-African families smoke hashish in an addictive way, as an initiation ritual to the street lifestyle, opposite to their fathers who used to smoke only on feast days in a recreative way. The adolescent girl torn between the family attitude norms (“as it was back there²”) and the social attitude norms (at school, at the factory, at the

¹ Psychiatre consultant, Psy Pluriel - Centre Européen de Psychologie Médicale, Bruxelles.

² Sometimes this mourning for an idealized past finds no better solution than becoming the quest of a radical *originary* which exists only in the phantasies of clerical extremism... (see V/A, 2003 and, among many: Bardenstein, 2002; Wunenburg, 2003; Sibony, 2005; A. Didier-Weill, 2006) .

office, at university, and as on the television) is liable to get *unwillingly* pregnant and to abort: see INED (2000) for France and A.M. Rey (2006) for Switzerland, where the voluntary abortion rate is the lowest in Europe except for immigrants.

Drug abuse, suicide attempts, so-called voluntary abortion, reckless driving are in some sort ready-made symptoms mass-produced by the accultural integrating society. But what part is played by the constraints of adaptation to an ever-changing environment and by the necessities of maintaining a family cultural identity? Mendell and Fischer (11) gave an interesting answer in their 1956 approach to neurotic behavior in terms of a three generations family model. I quote: "we are taking the position that each patient should be viewed as a link in a long-term continuing historical process which involves a specific sub-culture. The patient is a product of group disorganization, and his difficulties may profitably be formulated in terms of the history of the group in which he lives". Studying the changing patterns of parent-child relations in an urban culture Margaret Mead underlined in 1957 that in the city "nature is what the father had as opposed to what the son invents".

Fieldwork in the last fifty years has confirmed the prevalence of cultural conflicts in the emergence of anti-social behavior. Problems of acculturation – either to a different neighboring group or between generations – have been proposed to explain why certain incomer migrant families are more prone to acting-out (D. & L. Everstine, 2006) while others are conservatively attached to their traditions and still others are over-conformists, eager to assimilate to the dominant culture. It seems that acculturation may as well be a cause of suffering as a condition for creativity. Classic studies have established what might be a cornerstone in building a theory and was observed by Minuchin et al. (1967) in North-American ghettos: *when remaining traditional values come into conflict with new behaviors, when the family practice is shattered by the failure of parents to exemplify accepted norms, deculturation prevails over acculturation and violence becomes the only available means of regulation and of social integration.*

Different surroundings do not alter this paradigm.

Cohen-Emerique (1979) studying in France a group of forced immigrants with no possible return noted that this new situation led to a disappropriation of former status and attributes, to the loss of paternal authority, to the constitution of vertical couples mother-son and father-daughter and to a confusion of inciteful messages engineering transgressive social behaviors.

In Japan ancestral pressure is applied on the elder son who has to carry himself and be the honor of his lineage. He must start by being successful at school though because of the slow demography and the one-child or two-child families most of the boys find themselves in the position of first son, with many duties but no compensation over siblings. Competition is fierce, mothers expect a lot and the children have very little leisure. Hence Japan has nearly the highest rates of suicide among children and of diplomas among adolescents (Mamoru Iga, 1986).

In sub-Saharan Africa shanty-towns have proliferated in big urban concentrations while country was abandoning self-feeding village agriculture for staple commodity crops (as Europe did one century before). In the city "the child is no more the child of the group. He has to face competition and solitude" (Koudou, 1983) and is a prey, like in South-American streets. Even when schooling is affordable, school drop-out and juvenile delinquency are the price to pay for the attempt to generalize the European education model *before* the nuclear family model has become customary.

Psychiatrists like Carrer (1983) have tried to pin the cause of widespread alcoholism in the Celtic regions (Brittany, Ireland...) in their psychological matriarchy unbalanced by a strong father-figure. Indeed, according to Mitscherlich (1963) the whole world is threatened by the progressive invisibility of the father's imago –or, nowadays, his brutal returns...

May be these ideas are too general and sweeping; we must care not to dilute the concept of acculturation/deculturation. Let us stress then that cultural conflicts over status appear to be central in the assessment of troubles of social conducts while cultural conflicts over intra-familiar roles are more to be incriminated in the etiological background of mental disorders such as neurosis and schizophrenia (Miermont & Maruani, 1987). The rationale behind this distinction comes from the evaluation of the different strength of the family myth.

MYTH AND MIST

In his pioneer paper "Family myth and homeostasis" (1963) Ferreira stated that "in terms of the family inner images the family myth refers to the identified role of its members... It is indeed an instance of a living cliché, an animated album of family pictures that no one quite dares to erase or throw away, essential as they are to the legitimization and conservation of the ongoing relationship". But in his following 1966 article family myths appeared less as an homeostatic defense and more as a pathological departure from reality, a group symptom – "Folie en famille" – sometimes transmitted from generation to generation determining the choice of the spouse and even the construction of reality. Ferreira takes advantage of the ambiguity of the word myth in American English language, now meaning a mythological tale like for example the myth of Oedipus according to Freud, now meaning a collective illusion like for example the myth of mental illness according to Szasz.

The family myth first defined as a system of organized beliefs shared by all the members in the family and assigning to them complementary or symmetric roles is downgraded into a set of erroneous beliefs, of hidden rules of everyday behavior and of rigid pseudo-mutual interactions.

It might prove to be a far-fetched theorization. Myth is essentially concerned with belief, not proof. To seek its degree of accuracy is to miss the point. Family myth is self-fulfilling. Provided two members of the family see it as true it becomes true and generates effective attitudes.

PROCESSES AND SWITCHES

In the last century the process of acculturation used to be distributed over three generations, with each generation assuming a different task :

- the first generation struggles to be admitted to the new society and to survive in it,
- the second generation strives to be integrated into the culture and to be economically successful,
- the third generation seeks to regain its lost or imaginary roots.

According to this schema of acculturation for the historical period of modernity, each generation may be associated with particular disorders. Members of the first generation are exposed to somatic diseases and may experience psychotic breakdowns; members of the second generation are prone to intermittent affective disorders and psychosomatic illnesses (especially high blood pressure, coronary disease and cancer); and members of the third generation find themselves vulnerable to diseases of the psyche like schizophrenia (or for the lucky fellows to diseases of the soul like interminable psychoanalysis).

However with the accelerating technological and social changes of our postmodern historical period, we all experience acculturation every day. We are all immigrating into the future. To be able to perform competently along the way, we need an internalized model, a master plan, for forming and transforming our behavior and thus our experience. I think this very *competency for change* is acquired through intergenerational transmission, depending upon the manner in which history triggers the synchronicity of learning and meta-learning (i.e. the capacity to learn in different contexts, Bateson, 1964).

Let us turn to an illustration of this hypothesis taken from everyday life; we read it in the context model of the Mendelian theory of heredity which, we purposely assume, describes not only the transmission of biological traits but the transmission of cultural traits as well – though we know of course that cultural heredity is not carried by genes but is imprinted through education and attitudes. The Mendelian model serves here as a useful apparatus, a paradigm, a matrix of distribution of traits along the generations, not as a metaphor : so we equate genotype with *family myth* (A, B or C) and phenotype with *family behavior* (a, b or c). We assert that in terms of family myth an individual receives³ either an homozygotic (AA, BB or CC) or an heterozygotic cultural genome (AB, AC or BC).

Now to draw an example let us consider the behavior of one family at meal time. We will limit the myth to three acceptations:

- A: “in our cultural tradition we are devoted to our ancestors / we are a tightly knit family”,
- B: “ we are a gourmet family, auntie Sosha was such a good cook / we like to share the pleasure of eating but are liberal”,
- C: “our ancestors never had enough food not to be hungry all the time /loving one another is respecting each other’s freedom”.

Hence the phenotypes :

- a: the members of the family eat together on a regular and precise schedule,
- b: the family eats together but on a variable schedule,
- c: anyone eats when he or she is hungry.

Acculturation will mark itself in the diachrony by influencing the rules of dominance on behavior. Let us state that in today’s environment :

- A will dominate over B,
- B will dominate over C,
- C will dominate over A,

with phenotypes being respectively a, b and c.

If our family has a father AA (a), a mother BC (b) and two kids AB (a) and AC (c) we find immediately that one kid will adjust to the discipline advocated by his father and accepted by his mother while the second in good faith will not. The undisciplined child will create a conflict that could –especially if he is in secret collusion with his mother – lead to a psychiatric disorder. Though if television is a permanent guest of the family behavior c could well be a fitting behavior...

Should we multiply the number of traits and understand that our postmodern world permanently and ceaseless modifies the rules of dominance between traits, we would conclude that family myths are often at odds with reality. In fact it is probable that reenactment and actualization of widespread myths has a value of protection against feelings of loneliness and desperation, provided a family is efficient enough to foster them into a fabric of its own.

This pseudo-Mendelian model may suggest that the competence to change behaviors, necessary to adapt to an evolving environment and to perform socially, depends upon the adequacy between the inherited myth and the acculturation requisites. Therapists have to address themselves not only to patterns of communication inside the family but also to the ecology of its ideas, as specified by G.Bateson (1964), son of the inventor of the word “genetics”.

RÉSUMÉ

L'acculturation met en danger les processus d'adhésion au mythe familial et fissure les identités traditionnelles et les rôles adaptatifs, ouvrant la voie à un comportement antisocial.

L'application de la matrice combinatoire de la loi mendélienne de transmission aux caractères acquis culturels permet de proposer un modèle sociogénétique des schismes familiaux. Les effets dynamiques de l'acculturation jouent sur la qualité dominante ou récessive du mythe familial (*le génotype culturel*) qui chez les hétérozygotes culturels varie avec l'évolution des normes sociales et engendre des comportements (*le phénotype culturel*) dès lors conflictuels.

³ How? through identification and introjection, unconsciously driven mechanisms...

BIBLIOGRAPHY

- Anguis M., Cases C.** L'évolution des suicides sur une longue période: le rôle des effets d'âge, de date et de génération, *Études et Résultats*, drees n°185, août 2002: 1- 8 (2002).
- Bardenstein Carol.** Transmissions Interrupted: Reconfiguring Food, Memory, and Gender in the Cookbook-Memoirs of Middle Eastern Exiles, *Signs: Journal of Women in Culture and Society*, Autumn 2002, Vol. 28, No. 1: 353-387 (2002).
- Bateson Gregory.** The logical categories of learning and communication, in *Steps to an Ecology of Mind*, Frogmore - St. Albans, Hertfordshire, Paladin, 1973, pp. 250-279 (1964).
- Bossuyt N., Van Casteren V.** Epidemiology of suicide and suicide attempts in Belgium : results from the sentinel network of general practitioners, *Int J Public Health*, 2007, 52 (3): 153-157 (2007).
- Carrer Ph.** *Le matriarcat psychologique des Bretons*, Paris, Payot, 192 p. (1983).
- Cohen Emerique M.** Les effets psychologiques de l'acculturation chez les juifs traditionalistes d'Afrique du Nord immigrés en France, in c.r. de la journée médico-psychologique franco-israélienne du 24 avril 1979, Pais, COFRISEMS, pp. 60-101 (1979).
- Didier-Weill A.** L'homme masqué, la nature voilée, *Insistance*, Toulouse, èrès, n°2, 2006 /1: 121-126 (2006).
- Everstine Sullivan D., Everstine L.** *Strategic interventions for people in crisis, trauma and disaster*, rev.ed., N.Y., Routledge, 324 p. (2006).
- Ferreira Antonio J.** Family myth and homeostasis, *Arch. Gen. Psych.*, 1963, 9: 457-467 (1963).
- Ferreira Antonio J.** Les mythes familiaux (transl. from american, A.P.A. acts 1966) in *Sur l'interaction*, Watzlawick P., Weakland J.H. (dir.) Paris, Seuil, pp. 83-90 (1966).
- INED.** Comment ont évolué les grossesses chez les adolescentes depuis 20 ans? *Population et Sociétés* n° 361, octobre 2000 - p. 2 (2000).
- Koudou Kessié R.** La crise de la famille ivoirienne traditionnelle et le problème de la délinquance juvénile en Côte d'Ivoire, *Homo*, XIII, Toulouse, *Famille imaginaire et famille réelle*, pp. 59-73 (1983).
- Leach E.** The influence of cultural context on non-verbal communication, in Hinde R.A. (Ed.), *Non-verbal communication*, Cambridge University Press, pp. 315-344 (1972).
- Lévi-Strauss C.** *L'homme nu*, Paris, Plon, 688 p. (1971).
- Mamoru Iga.** The Thorn in the Chrysanthemum: Suicide and economic success in modern Japan. Berkeley, Univ. of California Press. 231 p. (1986).
- Maruani G.** Sociogénétique des schismes familiaux, in Maruani G., Watzlawick P. (dir.) *L'interaction en médecine et en psychiatrie*, Paris, Alpha bleue, pp. 85-93 (1982).
- Maruani G.** Antidépresseur, doping ou autolytique? *Psychologie Médicale*, 1984, 16, 4: 637-640 (1984).
- Mead Margaret.** Changing patterns of parent child relations in an urban culture, *The Int. Jour. of Psycho-Anal.*, 1957, 38: 369-378 (1957).
- Mendell David, Fischer Seymour.** An approach to neurotic behavior in terms of a three generations family model, *The Jour. of Nerv. Ment. Dis.*, feb.1956, 123, 2: 171-180 (1956).
- Miermont J., Maruani G.** Article *Acculturation*, in *The dictionary of Family Therapy*, Miermont J. & Jenkins H. (Ed.), 1995, Oxford, Blackwell publ. (transl. from french ed., 1987) (1987).
- Minuchin Salvador, Montalvo B., Guernsey B., Rosman B., Schumer F.** *Families of the slums, an exploration of their structure and treatment*, N.Y., Basic books, 460 p. (1967)
- Mitscherlich Alexander.** *Auf dem Weg zur vaterlosen gesellschaft*, München, R. Piper & Co. Verlag, 407 p. (1963).
- Mouquet M.Cl., Bellamy V., Carrasco V.** Suicides et tentatives de suicide en France, *Études et Résultats*, drees n° 488, mai 2006: 1-8 (2006).
- Rey A.M.** *Statistique des interruptions de grossesse 2004*, <http://www.svss-upsd.ch/fr/suisse/statistique2004.html> (2006).
- Sibony D.** *Fous de l'origine*, Paris, Ch. Bourgois, 230 p. (2005).
- Van Casteren V., Van der Verken J., Tafforeau J., Van Oyen H.** Suicide and attempted suicide reported by general practitioners in Belgium, *Acta Psychiatr Scand*, 1993, Jun. 87, (6): 451-455 (1993).
- Various authors.** *Inconscient et langues étrangères*, revue *Éla*, Paris, Klincksieck éd. n° 131, 2003, 3 (2003).
- Wunenburger Jean-Jacques.** *The Urban Imaginary: An Exploration of the Possible or of the Originary?* Centre of Contemporary Culture of Barcelona 2003, Published in the exhibition catalogue *The City that Never Was*, CCCB 2003 (2003).

Guy Maruani

Psy Pluriel - Centre Européen de Psychologie Médicale
Rue des Trois Arbres 62, 1180 Brussels (Belgium)
www.psypluriel.be

LE CONCEPT DE RÉSILIENCE : DE LA PSYCHOLOGIE CLINIQUE À LA BIOLOGIE CELLULAIRE

THE CONCEPT OF RESILIENCE:
FROM CLINICAL PSYCHOLOGY TO CELLULAR BIOLOGY

Jacques Sebban¹, Pierre Fossion², Paul Verbanck², Paul Linkowski³

OVER THE LAST 30 YEARS, THE CONCEPT OF RESILIENCE HAS OFFERED NEW PERSPECTIVES IN THE FIELD OF MENTAL HEALTH. THE CONCEPT OF RESILIENCE LIES ON THEORETICAL APPROACHES RESULTING FROM PSYCHOLOGICAL DEVELOPMENTS AS WELL AS CLINICAL OBSERVATIONS. THE RECENT FINDINGS ON CEREBRAL PLASTICITY HAVE ALLOWED A BETTER UNDERSTANDING ON THE MECHANISM OF RESILIENCE PROCESS. THIS ARTICLE OUTLINES THE MOST PROMISING CELLULAR AND BIOLOGICAL APPROACHES REGARDING THE CONCEPT OF RESILIENCE. THE UNDERSTANDING OF RESILIENCE THROUGH METAPSYCHOLOGY AND NEUROSCIENCE WILL ALLOW US TO DEVELOP NEW GENERAL PREVENTION AS WELL AS NEW PSYCHOTHERAPY AND PHARMACOTHERAPY APPROACHES IN THE NEAR FUTURE.

Key words : Resilience, Protective factor, Neuronal plasticity, Cellular resilience, Neurotrophic factor, Neuroprotection

INTRODUCTION

Depuis quelques années, le concept de résilience psychologique fait couler beaucoup d'encre : tandis que sa définition et son champ d'application s'affinent, il est par ailleurs l'objet de nombreuses questions et critiques.

Historiquement, rappelons que la notion de résilience est issue des sciences fondamentales, désignant en physique la résistance d'un matériau à des chocs élevés et la capacité d'une structure à absorber l'énergie cinétique du milieu sans se rompre.

En informatique, la résilience désigne la capacité d'un système à continuer à fonctionner en dépit d'anomalies liées aux défauts de ses éléments constitutifs.

En psychologie clinique, ce terme désigne la capacité de certains individus à vivre et à se développer positivement, en dépit du stress ou d'une adversité qui comporte normalement le risque grave d'une issue négative. Le concept de résilience est né de l'observation de patients mais surtout de la recherche clinique sur des populations dites à risque. Ainsi, la première observation marquante est publiée en 1982 par Emmy Werner et son équipe. Cette étude longitudinale porte sur le suivi de 698 enfants nés en 1955, à Kauai, dans l'archipel d'Hawaï, pendant une période de 32 années. Werner et son équipe repèrent un sous-groupe de 201 bébés présentant un risque élevé de développer des troubles en raison de leur environnement pathogène. Cependant, à l'adolescence, un tiers de ces enfants à risque ne présentent aucun problème. De plus, à l'âge de 30 ans, la majorité des deux tiers des sujets à risque

restants a résolu ses problèmes et s'est normalement insérée dans la société ; finalement, seulement 6 % des sujets à risque nécessitent un suivi psychologique.

Les nombreux travaux publiés au cours des 30 dernières années ont permis de mieux définir le concept de résilience. Les auteurs se sont orientés dans un premier temps vers la mise en évidence des différents facteurs psychologiques individuels, familiaux, socio-économiques et plus largement environnementaux contribuant à la capacité de résilience (Masten et Garmezy, 1985 ; Cicchetti et al., 1993).

Ce n'est que récemment, avec les progrès réalisés dans le domaine des neurosciences et de la neurobiologie, que les chercheurs se sont intéressés aux facteurs biologiques, génétiques et moléculaires intervenant dans le champ de la résilience (Cicchetti et Walker, 2003 ; Curtis et Nelson, 2003 ; Luthar et al., 2000). Ainsi, les chercheurs en neuroscience ont introduit le concept de résilience cellulaire et de résilience moléculaire, termes désignant certaines composantes de la plasticité du Système Nerveux Central (SNC), c'est-à-dire sa capacité à modifier l'organisation de ses réseaux de neurones en fonction des expériences affectives et psychosensorielles. La plasticité du SNC permet à l'organisme de s'adapter et de continuer à fonctionner normalement lorsqu'il est soumis à des situations critiques ou pathologiques.

Dans cet article, après un rapide rappel des caractéristiques psychologiques favorisant le processus de résilience, nous nous intéresserons aux différents facteurs biologiques impliqués dans le mécanisme de résilience ainsi qu'aux liens existant entre la notion de neuroplasticité et celle de résilience cellulaire.

¹ Post-gradué en psychiatrie, CHU Brugmann, Bruxelles

² Psychiatre, CHU Brugmann, Bruxelles

³ Psychiatre, Hôpital Erasme, Bruxelles

RÉSILIENCE ET PSYCHOLOGIE CLINIQUE

Dans le champ de la psychologie clinique, le concept de résilience apparaît pour la première fois aux Etats-Unis dans les années 70, d'abord décrit comme une qualité qui confère une sorte d'invulnérabilité aux individus qui la possèdent et plutôt comme un trait de personnalité (Anthony, 1974). Actuellement, cette vision de la résilience est abandonnée, les chercheurs la considérant comme un processus dynamique et évolutif en remaniement constant (Olsson et al., 2003).

En France, ce concept est introduit à partir des années 90, grâce aux écrits de Boris Cyrulnik, et aussi grâce aux travaux d'auteurs comme M. Manciaux et M. Anaut. Le développement théorique de la résilience repose sur différents modèles : la théorie de l'attachement (Bowlby, 1989), les nombreux travaux consacrés aux stratégies de *coping* face au stress, l'analyse des facteurs de protection individuels et socio-environnementaux, l'analyse des facteurs de risques et des différences inter-individuelles face au stress et aux traumatismes.

LA THÉORIE DE L'ATTACHEMENT

Bowlby décrit 4 modalités d'attachement instinctif chez l'enfant : « secure », « insecure évitant », « insecure résistant » et « insecure désorganisé ». La constitution d'un attachement « secure » favoriserait chez l'enfant une plus grande résilience et la catégorie « désorganisée » pourrait être prédictive d'une possible psychopathologie ultérieure (Main et al., 1998).

LES STRATÉGIES DE « COPING »

Les stratégies de coping désignent les efforts cognitifs ou comportementaux qu'une personne fait pour s'adapter aux demandes internes et externes (Folkman et al., 1986). Ces stratégies sont classiquement regroupées en 3 catégories (Billing et al., 1984) :

- Les stratégies centrées sur l'émotion, qui ont pour but de maintenir l'équilibre affectif du sujet.
- Les stratégies centrées sur le problème, qui ont pour but d'éliminer la source de stress.
- Les stratégies centrées sur l'évaluation cognitive, qui ont pour but de donner une signification personnelle à une situation singulière.

Les stratégies centrées sur le problème amélioreraient les capacités de résilience car elles s'attaquent directement à la source du stress.

FACTEURS DE RÉSILIENCE ET DE PROTECTION

Les nombreuses recherches de ces trente dernières années ont permis de documenter les facteurs de protection qui sous-tendent le processus de résilience. La résilience ne constitue pas un état immuable, elle n'est pas acquise une fois pour toute. Bien au contraire, elle est un processus dynamique par lequel la présence des mêmes facteurs de protection chez un individu peut mener à une issue différente en fonction des

circonstances et du moment de la vie durant lequel survient le facteur de stress (Olsson et al., 2003). Les facteurs de protection peuvent être individuels, familiaux ou sociaux.

Les principaux facteurs de protection individuels sont l'habileté à résoudre des problèmes, l'autonomie, la capacité à se distancier d'un environnement perturbé, les compétences sociales, l'empathie, l'altruisme, la sociabilité et la popularité, la perception d'une relation positive avec un adulte.

Les principaux facteurs de résilience familiale sont la qualité des communications intrafamiliales, la qualité du soutien parental, des interactions chaleureuses et positives, un système familial offrant support et affection mais aussi un nombre d'enfants inférieur à 5, un espacement suffisant entre les naissances, un habitat offrant un espace suffisant, une affiliation spirituelle ou idéologique, une discipline éducative.

Les principaux facteurs de résilience sociale ou communautaire concernent le groupe des pairs, la communauté locale (école, quartier...), la communauté religieuse ou philosophique ou encore la société et la culture dans leur ensemble. Ces facteurs de protection comprennent la solidarité, une implication active dans la vie sociale, des valeurs d'entraide et de tolérance sociales, la diversité des sources de support social.

LA RÉSILIENCE DANS UNE PERSPECTIVE NEUROBIOLOGIQUE

Le champ de recherche sur la résilience s'est étendu au domaine des neurosciences en intégrant le concept de plasticité cérébrale, phénomène essentiel dans la compréhension de la résilience biologique. Certains auteurs affirment que le concept de résilience ne pourra se comprendre que par les contributions de la neurobiologie, de la génétique, de l'immunologie et surtout par la plasticité cérébrale (Cicchetti et al., 2006 ; Davidson, 2002).

Le développement de nouvelles approches multidisciplinaires associant imagerie structurale et fonctionnelle, électrophysiologie, biologie moléculaire et modélisation, a été le support d'importantes études ayant démontré l'implication du modèle de plasticité cérébrale dans le processus de résilience.

NEUROPLASTICITÉ ET RÉSILIENCE

Le concept de neuroplasticité a fait son apparition dans la littérature scientifique au début des années 70 grâce aux travaux de D. Hubel et T. Wiesel, tous deux récompensés par le Prix Nobel, de même que E. Kandel dont les recherches sur les mécanismes moléculaires de la mémoire ont démontré que l'expérience vécue par un individu laisse une « trace » au niveau de ses synapses, sous la forme d'une modification de l'efficacité du transfert d'information au niveau de ces dernières.

La neuroplasticité est un processus de réorganisation du SNC impliquant des changements au niveau structurel, hormonal, moléculaire et cellulaire. Elle intègre donc divers processus d'importance vitale par lesquels le cerveau perçoit, s'adapte et

répond à une variété de stimuli internes et externes. Elle se traduit dans le cerveau d'un adulte par des modifications structurales neuronales (augmentation de la taille des épines dendritiques, reconstruction de l'arborisation dendritique...), par la modification durable de la transmission synaptique ou « potentialisation à long terme » (PLT), par la création ou l'élimination de nouvelles synapses ainsi que par la production de nouvelles cellules neuronales à partir de cellules souches (Eriksson et al., 1998 ; Messulam et al., 1999).

STRUCTURES CÉRÉBRALES ET RÉSILIENCE

L'hippocampe

L'hippocampe est impliqué dans les processus de mémoire déclarative, d'apprentissage mais aussi dans la gestion des contextes. Cette structure est particulièrement sensible et vulnérable au stress. De nombreuses études électrophysiologiques ont montré qu'en cas de stress aigu, la plasticité synaptique ou PLT est inhibée (Rocher et al., 2004), tandis qu'un stress chronique induit une atrophie de l'arborisation dendritique de la région hippocampique CA3 (Mc Ewen, 1999). Cette atrophie se retrouve également en cas d'état de stress post-traumatique (Bremner et al., 2002) ou de dépression prolongée et récurrente (Sheline et al., 1999). Ces altérations structurelles s'exprimeraient par des déficits cognitifs et une altération de la capacité à reconnaître les émotions avec, par exemple, la survenue d'une émotion négative faussement déclenchée par un contexte parfaitement inoffensif (Fuchs et al., 2001).

La région plus particulièrement concernée par ces remodelages synaptiques est le gyrus dentelé, capable de neurogenèse. Celle-ci est inhibée en cas de stress par l'élévation des corticoïdes qui interagissent alors avec les récepteurs NMDA ou, au contraire, stimulée par les antagonistes des récepteurs NMDA. Elle peut également être stimulée par un support social riche, l'exercice physique, l'apprentissage, mais aussi par les antidépresseurs (Shakesby et al., 2002 ; Diamond et al., 2004).

Le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal (CPF) joue un rôle majeur dans les comportements intégrant pensée, motivation et émotion. Chez les patients atteints de trouble de l'humeur, la neuro-imagerie montre une réduction du volume de la substance grise dans les régions médiales et orbito-frontales du CPF (Drevets et al., 1999). D'autre part, l'étude de l'asymétrie hémisphérique corticale par l'EEG a révélé que le CPF droit et le CPF gauche jouent un rôle différent dans les processus émotionnels. Le CPF gauche participe aux émotions positives alors que le CPF droit est impliqué dans les émotions négatives (Davidson, 2000). Chez les patients dépressifs, les études électroencéphalographiques montrent une hypoactivité de l'hémisphère gauche (Reid et al., 1998).

Davidson et son équipe ont démontré que les individus considérés comme résilients en raison de leur profil psychologique présentent une hyperactivité de la partie gauche ainsi qu'une réactivité émotionnelle plus faible.

L'amygdale

L'amygdale est le siège des émotions et de la gestion des peurs. A l'inverse de ce qu'on observe au niveau de l'hippocampe et du CPF, le stress facilite la potentialisation à long terme de l'efficacité synaptique (Vouimba et al., 2004) et l'hypertrophie des dendrites au niveau de l'amygdale (Vyas et al., 2002). Cela se traduit par une exacerbation du conditionnement à la peur et du conditionnement aversif (Conrad et al., 2004). Certains auteurs pensent que les individus résilients ont une capacité plus importante à inhiber l'activité amygdalienne.

SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN ET RÉSILIENCE

L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHA) occupe une place centrale dans les processus d'adaptation au stress. Le rétrocontrôle négatif exercé par cet axe en cas d'état de stress aigu empêche l'emballement d'une cascade de stimulations hormonales CRF-ACHT-Cortisol aboutissant à une augmentation du taux de cortisol sanguin délétère pour certaines cellules du SNC. Par exemple, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes, est très sensible aux variations de cette boucle de rétrocontrôle négative. La levée d'inhibition provoque un emballement du système, une hypercortisolémie et par conséquent, potentialise l'atrophie cellulaire hippocampique.

Les adultes ayant souffert de troubles précoces de l'attachement ont d'ailleurs des réactions exacerbées lors d'une exposition au stress. L'hypothèse neurobiologique tient en une dysrégulation de cet axe HHA chez ces individus.

MÉCANISME MOLÉCULAIRE, CELLULAIRE ET RÉSILIENCE

Les mécanismes essentiels impliqués dans les modifications de l'activité neuronale et la réorganisation structurelle font intervenir, d'une part, une famille de molécules, les neurotrophines et, d'autre part, les neurotransmetteurs dont les effets modulateurs agissent par phosphorylation des protéines et par régulation de l'expression génique.

Les neurotrophines : (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) sont des facteurs de croissance exprimés dans de nombreuses régions du SNC et du système nerveux périphérique. Ils assurent la croissance, la différenciation et la survie des neurones. En outre, ils interviendraient également dans la régulation de l'activité synaptique, dans la synthèse des neurotransmetteurs et dans la formation de nouveaux réseaux neuronaux (Siegel et al., 2000). Ils agissent au niveau des récepteurs spécifiques Trk et p75 pour assurer la survie des neurones.

Les premières expérimentations sur le BDNF ont montré que ce facteur est impliqué dans la PLT des synapses excitatrices de l'hippocampe et dans la neurogenèse (Santarelli et al., 2003), confirmant ainsi le rôle des neurotrophines dans la plasticité synaptique. Un taux élevé de BDNF et de NGF est observé dans l'hippocampe et dans les régions corticales, siège des fonctions cognitives supérieures.

L'hypothèse neurotrophique a permis de mettre en valeur le rôle de la plasticité neuronale et de la résilience cellulaire dans les troubles neuropsychiatriques (Lang et al., 2004). L'altération de l'expression génomique du BDNF et du NGF peut jouer un rôle dans certains troubles neuropsychiatriques. Par exemple, dans le trouble bipolaire, il existe une corrélation négative entre le degré de sévérité de l'épisode maniaque et la concentration en BDNF (Machado-Vieira et al., 2007). De même, une diminution de la concentration du BDNF est associée à des traits de personnalité dépressive. Ces résultats sont reproductibles dans les troubles de l'humeur et dans la schizophrénie (Manji et al., 2001 ; Rajkowska et al., 2002).

Les neurotransmetteurs : les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la régulation de l'expression de certains gènes sont complexes et font intervenir de nombreuses protéines engagées dans une cascade de signaux intracellulaires. Le déclenchement de cette cascade est la fixation du neurotransmetteur sur son récepteur membranaire, provoquant l'activation d'un second messenger et d'une série de protéines kinases. Le second messenger active un facteur transcriptionnel (CREB) se liant à son tour au promoteur de l'ADN (CRE), tandis que la voie de la MAP Kinase favorise l'expression d'une protéine anti-apoptotique (Bcl-2).

Par exemple, le glutamate et les récepteurs NMDA et AMPA jouent un rôle-clé dans la plasticité neuronale et une altération de la transmission glutamatergique est incriminée dans les troubles de l'humeur et la schizophrénie (Zarate et al., 2003).

Le glutamate est en partie responsable d'un processus nommé excitotoxicité. Lorsqu'il se trouve en excès dans le milieu extracellulaire, le glutamate vient surexciter les récepteurs NMDA des neurones intacts, entraînant l'entrée de calcium, la lyse membranaire et in fine la mort cellulaire. Des perturbations de la concentration du glutamate plasmatique et dans le LCR sont systématiquement retrouvées dans ces maladies.

GÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET RÉSILIENCE

La connaissance des variations génotypiques pourrait aider à identifier les individus les plus vulnérables face au stress et aux expériences négatives. Les premières théories génétiques dans l'étiologie des désordres mentaux se sont cristallisées sur la notion de vulnérabilité de certains gènes. Actuellement, on parle plus volontiers de gènes susceptibles de jouer un rôle protecteur par rapport à un environnement défavorable.

La recherche sur les interactions entre gènes et environnement ou la fonction protectrice des gènes a conduit Caspi et al (2002) à évaluer dans quelle mesure les facteurs génétiques influenceraient la survenue d'un trouble de la personnalité de type antisocial chez des enfants maltraités. Une première étude longitudinale d'une cohorte d'hommes suivis dès leur naissance jusqu'à l'âge adulte a démontré le rôle clé du poly-

morphisme de la région promotrice du gène codant pour la monoamine oxydase A (MAOA) sur les conséquences à long terme de la maltraitance. Ces dernières semblent être d'une moindre gravité chez les individus ayant une hyperactivité de la MAOA par rapport à ceux ayant une faible activité de la MAOA.

Une seconde étude prospective conduite par Caspi et al (2003) a porté sur le polymorphisme du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Cette étude évaluait la sévérité de la dépression en fonction du nombre d'événements de vie stressants. Confrontés à un stress important, les individus porteurs du génotype « ss » présentaient un plus grand risque de développer un épisode dépressif, des symptômes dépressifs et des idées suicidaires que les individus homozygotes « ll ». Kaufman et al (2004) ont repris exactement le même protocole que celui de Caspi sur une population d'enfants. Ils ont retrouvé des résultats tout à fait identiques ; de plus, dans leur étude, le support social agissait de concert avec les facteurs génétiques pour modérer les risques de dépression chez les enfants maltraités. En effet, les enfants maltraités porteurs de l'allèle « ss » et jouissant d'un support social pauvre montraient des symptômes dépressifs pratiquement deux fois plus importants que les enfants maltraités de génotype « ss » et jouissant d'un support social de bonne qualité. Ce dernier groupe montrait même des symptômes dépressifs comparables à une population d'enfants non maltraités et porteurs du même génotype. Cette étude prouve donc l'importance du facteur environnemental chez l'enfant maltraité porteur d'une hérédité génomique défavorable.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES ET NEUROPROTECTION

De nombreuses études cliniques mettent en exergue les effets protecteurs et neuroplastiques directs de certains antidépresseurs, thymorégulateurs, neuroleptiques ainsi que de l'électroconvulsivothérapie.

Les antidépresseurs (IRSI, tianeptine, agomélatine), ont d'ores et déjà prouvé leur incidence sur la plasticité synaptique en prévenant les effets atrophiques d'un stress chronique sur le CPF et l'hippocampe (D'Sa et al., 2002). Le traitement antidépresseur, aussi bien en aigu qu'en chronique, exerce un effet positif sur la PLT, l'arborisation dendritique et la neurogénèse hippocampique (Banar et al., 2006). Leurs mécanismes d'action impliqueraient la stimulation de la production des facteurs neurotrophiques par la voie du CREB mais également le système glutamatergique.

Le Lithium toujours utilisé comme traitement de référence dans les troubles bipolaires a démontré son effet neuroprotecteur et de stimulation de la neurogénèse. Il agit en augmentant la synthèse de Bcl2, protéine qui inhibe l'apoptose, inhibe la GSK-3 (glycogène synthétase kinase-3), enzyme qui module

l'activité de plusieurs facteurs transcriptionnels et induit l'expression du BDNF par les récepteurs Trk. Il agit également en protégeant les cellules de l'excitotoxicité induite par le glutamate et les récepteurs NMDA.

Les neuroleptiques et plus particulièrement les antipsychotiques atypiques sont également doués de propriété neuroplastique. Les résultats des études sur la corrélation entre les taux

plasmatiques du NGF et la schizophrénie montrent que les concentrations de NGF sont bien inférieures à la normale chez les patients en première décompensation schizophrénique et n'ayant jamais été traités. Les taux deviennent significativement plus élevés après traitement par antipsychotique et d'autant plus élevés si l'antipsychotique est un atypique (Parikh et al., 2003).

CONCLUSION

En dépit des nombreux progrès réalisés dans la compréhension de la résilience, certains critiquent la pertinence, l'utilité, les limites voire l'existence ou la définition même de ce concept. En effet, les études sur la prévalence de la résilience rapportent des taux variant entre 15 et 70 % (Richardson, 2002 ; Tusaie et Dayer, 2004). Cette divergence de chiffres illustre le problème de la définition de la résilience. Pour certains, la résilience est une capacité d'adaptation positive aux circonstances normales de l'existence (Tarter et Vanyukov, 1999) ; il est donc inutile d'en faire un concept distinct (Kaplan, 1999). Pour d'autres, la résilience est une adaptation positive à des événements traumatisants.

Mais la recherche en ce domaine démontre de plus en plus clairement la différence entre résilience et capacité d'adaptation aux circonstances normales de l'existence, tant sur le plan comportemental que sur le plan neurobiologique (Luthar et al., 2000).

Cependant, une limitation majeure des études sur la résilience est la tendance à se référer à un jugement normatif quant à l'issue attendue. Ce jugement normatif, formaté par des standards culturels, empêche la perception de la diversité de la résilience. Par exemple, certains comportements délinquants chez les enfants de la rue représentent sans doute une forme de résilience mais ne sont jamais perçus comme telle car ne répondant pas à la perception classique du concept.

Il ne faut pas perdre de vue la pertinence et l'intérêt de ce concept dans la promotion de la santé mentale à titre préventif dans la population générale mais également dans le domaine de la psychopathologie. Dans le domaine de la psychiatrie, des programmes d'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques pourraient se mettre en place en tentant de stimuler des ressources et développer des modes de protection individuels déjà présents chez le patient. Il s'agit par exemple de travailler l'estime de soi, la confiance, l'autonomie, l'anticipation, la planification et la sociabilité.

Du point de vue pharmacologique, la recherche a permis de développer de nouveaux médicaments favorisant la neuroprotection et la plasticité neuronale.

La mémantine, un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, s'avère être un des meilleurs candidats pour contrecarrer le mécanisme d'excitotoxicité ; il est prescrit dans la maladie d'Alzheimer. Le riluzole, agent neuroprotecteur, ayant des propriétés anticonvulsivantes, bloque la libération présynaptique du glutamate mais exerce aussi des effets neurotrophiques par la stimulation du BDNF ; il est utilisé dans la sclérose latérale amyotrophique. L'aniracetam, modulateur allostérique positif des récepteurs AMPA, augmente la synthèse et la libération du BDNF et exerce des effets favorables sur les troubles cognitifs.

Les cibles thérapeutiques actuelles sont la schizophrénie, la dépression et les troubles cognitifs des maladies neuropsychiatriques. En facilitant la transmission glutamatergique, la synthèse des facteurs neurotrophiques et en favorisant la plasticité cérébrale, ces substances offrent de nouvelles perspectives dans les traitements pharmacologiques (Carlson et al., 2006 ; Gray et al., 2003).

De nombreux auteurs sont encore réticents à introduire les variables neurobiologiques dans la construction du cadre théorique de la résilience par crainte que ce concept ne soit récupéré comme un nouveau modèle déterministe. Le risque est de voir la résilience devenir une valeur obligatoire, normative, le monde se partageant entre les bonnes victimes, celles qui font preuve de résilience, et les mauvaises ; ou encore la recette miracle qui efface les traces du passé et ouvre les portes d'un avenir radieux. Seule une meilleure compréhension de la résilience sans faire l'économie de la métapsychologie ou de la neurobiologie évitera une mauvaise utilisation de ce concept.

RÉSUMÉ

Le concept de résilience a fait l'objet de nombreuses études durant ces 30 dernières années en offrant de nouvelles perspectives dans le champ de la santé mentale. Le phénomène de résilience repose sur des fondements théoriques issus de la psychologie du développement et de l'observation clinique. Ce n'est que très récemment, à la lumière des récentes découvertes sur la plasticité cérébrale que son champ théorique s'est élargi aux neurosciences permettant une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la résilience. Dans cet article, après un rapide rappel des caractéristiques psychologiques favorisant le processus de résilience, nous nous intéresserons aux liens existants entre la notion de neuroplasticité et celle de résilience cellulaire. La compréhension de la résilience par le rapprochement de deux disciplines que l'on oppose bien souvent, la métapsychologie et les neurosciences, devrait nous permettre de développer des procédures de prévention générale et des outils thérapeutiques aussi bien dans le domaine de la psychothérapie, que dans la pharmacothérapie.

SAMENVATTING

Het concept resiliënce is de laatste 30 jaren veel onderzocht en biedt nieuwe perspectieven in de studie van de mental gezondheid. Het fenomeen resiliënce steunt op theoretische grondslagen komende uit de ontwikkelingspsychologie en klinische observaties. Pas recent werd in het kader van ontdekkingen op het gebied van de plasticiteit van de hersenen het kennisveld uitgebreid naar de neurowetenschappen en biedt dit nieuwe perspectieven op de mechanismen die meespelen bij resiliënce. In dit artikel, na een korte samenvatting van de psychologische kenmerken die het resiliënce proces bevorderen, zullen we de nadruk leggen op de band tussen neuroplasticiteit en de resiliënce van de cel. Het beterbegrip van het concept resiliënce draagt bij tot de toenadering in een metapsychologie en de neurowetenschappen, tweedomeinen die vaak als tegengesteld werden voorgesteld. Dit zou ons moeten toelaten nieuwe algemene preventie en therapeutische instrumenten te ontwikkelen en dit zowel op het gebied van de psychotherapie als de farmacotherapie.

BIBLIOGRAPHIE

- Anaut M.** La résilience, surmonter les traumatismes, Paris : Nathan Université 2003.
- Anthony E.J.** The syndrome of the psychologically invulnerable child. In E.J. Anthony & C. Koupernik (Eds.), *The child in his family : Children at psychiatric risk* (201-30). New York : Wiley 1974.
- Banasar M., Soumier A., Hery M., Daszuta A.** Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 1 ; 59(11) : 1087-96 (2006).
- Billing A.G., Moos R.H.** Coping stress and social resources among adults with unipolar depression. *J Pers Soc Psychol* 46 : 877-91 (1984).
- Bowlby J.** La théorie de l'attachement. In Lebovici S., Weil-Halpern F., *Psychopathologie du bébé* (pp.165-170). Paris : PUF 1989 .
- Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Charney D.S.** Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51 : 273-9 (2002).
- Carlson P.J., Singh J.B., Manji H.K.** Neuronal circuitry and neuroplasticity in mood disorders : insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx* Jan ; 3(1) : 22-41 (2006).
- Caspi A., McClay J., Moffit T.E.** Role of genotype en the cycle of violence en maltreated children. *Science* 297 : 851-854 (2002).
- Caspi A., Sugden K., Moffit T.E.** Influence of life stress on depression : Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301 : 386-389 (2003).
- Cicchetti D., Garmezy N.** Prospects and promises in the study of resilience. *Dev Psychopathol* 5 : 497-502 (1993).
- Cicchetti D., Rogosch F.A.** The role of self-organization in the promotion of resilience in maltreated children. *Dev Psychopathol* 9(4) : 797-815 (1997).
- Cicchetti D., Walker E.F.** Neurodevelopmental mechanisms and psychopathology. New York : Cambridge University Press 2003.
- Cicchetti D., Blender J.A.** A multiple-level-of-analysis perspective on resilience. *Ann N.Y. Acad Sci* 1094 : 248-258 (2006).
- Conrad C.D., MacMillan D.D., Tsekanov S., Wright R.L., Baran S., Fuchs R.A.** Influence of chronic corticosterone and glucocorticoid receptor antagonism in the amygdala on fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 81(3) : 185-99 (2004).
- Curtis W.J., Nelson C.A.** Toward building a better brain : neurobehavioral outcomes, mechanisms, and processes of environmental enrichment. In S. Luthar (Ed), *Resilience and vulnerability : Adaptation in the context of childhood adversities* (pp. 463-488). New York : Cambridge University Press 2003.
- Cyrułnik B.** Un merveilleux malheur. Paris : Odile Jacob 1999.
- Cyrułnik B.** Ces enfants qui tiennent le coup. Paris : Martin Media 2002.
- Davidson R.J.** Affective style, psychopathology, and resilience : brain mechanisms and plasticity. *Am Psychol* Nov ; 55(11) : 1196-214 (2000).
- Davidson R.J.** Depression : perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53 : 545-74 (2002).
- Diamond D.M., Campbell A., Park C.R., Vouimba R.M.** Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur J Neuropsychopharmacol* 62 : S491-5 (2004).
- Drevets W.C., Gadde K.M., Krishnan K.R.R.** Neuroimaging studies of mood disorders. In DS Charney , EJ Nestler, BS Bunney (Eds). *Neurobiology of mental illness* (pp. 394-418). New York : Oxford University Press 1999.
- D'Sa C., Duman R.** Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders* 4 : 183 (2002).
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Gage F.H.** Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4 : 1313-1317 (1998).
- Folkman S., Lazarus R.S., Gruen R.J., Delongis A.** Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol* 50 : 571-9 (1986).
- Fuchs E., Flugge G., Ohl F., Lucassen P., Vollmann-Honsdorf G.K., Michaelis T.** Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav* 73 : 285-91 (2001).
- Gray N.A., Zhou R., Manji H.K.** The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 5 : 3-17 (2003).
- Hubel D.H. and Wiesel T.N.** Receptive field of cells in the striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *Journal of Neurophysiology* 26 : 944-1006 (1963).
- Hubel D.H. and Wiesel T.N.** The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology (London)* 206 : 419-436 (1970).

- Kandel E.R.** Biology and the future of psycho-analysis: A new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 156 : 505-524 (1999).
- Kaufman J., Yang B.-Z., Gelernter J.** Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 7; 101(49) : 17316-21 (2004).
- Lang U.E., Jockers-Scherübl M.C., Hellweg R.** State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm Mar*; 111(3) : 387-411 (2004).
- Lang U.E., Hellweg R., Gallinat J.** BDNF serum concentration in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacol* 29 : 795-798 (2004).
- Luthar S.S., Cicchetti D.** The construct of resilience. *Dev Psychopathol* 12(4) : 857-85 (2000).
- Machado-Vieira R., Dietrich M.O., Leke R., Cereser V.H., Zanatto V., Kapczinski F., Gentil V.** Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry Jan* 15; 61(2) : 173-202 (2007).
- Mc Ewen B.S.** Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 22 : 105-22 (1999).
- Main M.** De l'attachement à la psychopathologie. *Enfance*, 13-27 (1998).
- Manji H.K., Moore G.J., Chen G.** Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry Nov*; 5(6) : 578-93 (2000).
- Manji H.K., Duman R.S.** Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull. Spring*; 35(2) : 5-49 (2001).
- Manciaux M.** La résilience: résister et se construire. Genève: Cahiers Médicaux sociaux 2001.
- Masten A., Garmezy N.** Risk, vulnerability, and protective factors in developmental psychopathology. In B. Lahey & A. Kazdin (Eds.), *Advance in clinical child psychology* (Vol 8, pp. 1-52). New York: Plenum Press 1985.
- Mesulam M.M.** Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 24 : 521-29 (1999).
- Olsson C.A., Bond L., Burns J.M., Vella-Brodrick D.A., Sawyer S.M.** Adolescent resilience: a concept analysis. *J Adolesc* 26(1) : 1-11 (2003).
- Parikh V., Evans D.R., Khan M.M., Mahadik S.P.** Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome. *Schizophr Res* 1; 60(2-3) : 117-23 (2003).
- Rajkowska G.** Cell pathology in bipolar disorders. *Bipolar Disord Apr*; 4(2) : 105-16 (2002).
- Reid S.A., Duke L.M., Allen J.J.** Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology* 35 : 385-404 (1998).
- Richardson G.E.** The metatheory of resilience and resiliency. *J Clin Psychol* 58 (3) : 307-21 (2002).
- Rocher C., Speeding M., Munoz C., Jay T.M.** Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuit rats: Effect of antidepressants. *Cereb Cortex* 14 : 224-9 (2004).
- Santarelli L., Saxe M., Groos C., Surget A., Bttaglia F., Dulawa S., Weistaub N., Hen R.** Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301 : 805-809 (2003).
- Shakesby A.C., Anwyl R., Rowan M.J.** Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci* 22 : 3638-44 (2002).
- Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., Gado M.H.** Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19 : 5034-43 (1999).
- Siegel G.J., Chauhan N.B.** Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Rev* 33 : 199-227 (2000).
- Tarter R.E., Vanyukov M.** Re-visiting the validity of the construct of resilience. In MD Glantz, JL Johnson (Eds), *Resiliency and development: Positive life adaptations* (pp. 85-100). New York: Plenum Press (1999).
- Tusaie K., Dyer J.** Resilience: a historical review of the construct. *Holist Nurs Pract* 18(1) : 3-8 (2004).
- Youimba R.M., Yaniv D., Diamond D., Richter-Levi G.** Effects of inescapable stress on LTP in the amygdala versus the dentate gyrus of freely behaving rats. *Eur J Neurosci* 19(7) : 1887-94 (2004).
- Vyas C.H., Mitra R., Shankaranarayana RAO B.S., Chattarji S.** Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 22(15) : 6810-8 (2002).
- Werner E.E.** *Vulnerable but invincible: a longitudinal study of resilient children and youth.* New York, Mc Graw-Hill. 1982.
- Zarate C.A., Du J., Quiroz J., Gray N.A., Denicoff K.D., Singh J., Charney D.S., Manji H.K.** Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci Nov*; 1003 : 273-91 (2003).

Jacques Sebban
CHU Brugmann, Bruxelles

USE OF A TWO-WAY COMMUNICATION QUESTIONNAIRE IN ANTIPSYCHOTIC THERAPY: AN ANALYSIS OF TWO OBSERVATIONAL STUDIES ON DIFFERENCES IN UNDERSTANDING OF INDIVIDUAL PATIENT NEEDS BETWEEN PHYSICIANS AND PATIENTS TREATED WITH QUETIAPINE FUMARATE

UTILITÉ DU QUESTIONNAIRE 2-COM DANS LA THÉRAPIE ANTIPSYCHOTIQUE: ANALYSE DE DEUX ÉTUDES SUR LES DIFFÉRENCES DE COMPRÉHENSION ENTRE MÉDECIN ET PATIENT CONCERNANT LES BESOINS DU PATIENT SOUS TRAITEMENT PAR FUMARATE DE QUÉTIAPINE

Jean-Marc Triffaux¹, Denis Volcke², Vincent Lustigier³, Katrien Verstraete², Renaud Jammaer⁴, Serge Seghers⁵, Philippe Snauwaert⁶, Paul Lodewyck⁷, Guy Vandenhoven⁸

COMMUNICATION BETWEEN PSYCHOTIC PATIENT AND HEALTHCARE PROFESSIONALS IS ESSENTIAL FOR OPTIMAL CLINICAL CARE AND DISEASE MANAGEMENT OF THESE PATIENTS. TWO OBSERVATIONAL STUDIES WERE DESIGNED TO EVALUATE THE RESULTS OF QUETIAPINE FUMARATE IN CONJUNCTION WITH THE TWO-WAY COMMUNICATION (2-COM) QUESTIONNAIRE. THE OBJECTIVE WAS TO OBTAIN DEEPER INSIGHT IN THE PERCEPTION OF EFFECT OF QUETIAPINE FUMARATE AS EXPERIENCED BY PATIENTS WITH BIPOLAR MANIA OR SCHIZOPHRENIA AND THEIR PHYSICIAN. THE RESULTS ON QUESTIONNAIRE SHOWED THAT INVESTIGATORS RATED A HIGHER NUMBER OF NEEDS THAN PATIENTS, BUT THE NUMBER OF NEEDS RATED BY BOTH PATIENT AND INVESTIGATOR DECREASED OVER TIME. A SIGNIFICANT INCREASE IN THE NUMBER OF CONCORDANCES BETWEEN PATIENTS AND INVESTIGATORS WAS ALSO OBSERVED OVER TIME. IMPROVED COMMUNICATION WAS ASSOCIATED WITH AN IMPROVEMENT IN ILLNESS SEVERITY USING THE CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE.

Key words : Bipolar Mania, Schizophrenia, 2-COM, Quetiapine fumarate

INTRODUCTION

Schizophrenia and bipolar disorder are two chronic and disabling disorders, each with a worldwide prevalence of 1% (American Psychiatric Association, 1994). Bipolar disorder was ranked as one of five leading causes of 'years of life lived with disability in 15-44 year olds' (World Health Organization, 2001). This disorder is characterised by recurring manic (bipolar mania) and depressive symptoms (bipolar depression) and often psychosis. Bipolar disorder is also associated with high suicide rates and significant social dysfunction (Woods, 2000; Kupfer et al., 2002; Sajatovic, 2005). Schizophrenia is characterised by two classes of symptoms: positive, which include hallucinations, delusions that are often paranoid, disorganised thought and behaviour; and negative, such as flattened mood, poverty of speech, loss of a sense of pleasure, loss of will or drive and social withdrawal (American Psychiatric Association, 1994; Schultz et al., 2007).

One third of patients with bipolar disorder are either not treated in an optimal way or not treated at all, despite the fact that long-term medicinal treatment has been shown to lower suicide rates (Angst et al., 2002). A recent long-term follow-up study showed that patients with bipolar disorder were symptomatically ill about half of the time (47.3% of weeks) throughout a mean of 12.8 year of follow-up (Judd et al., 2002). A similar failure of therapy is seen in patients with schizophrenia. Optimal therapy of schizophrenia is associated with approximately 15% of patients showing acute flares per year; in practice 40-50% of the patients show acute flares (Kissling et al., 1999).

One of the important factors for successful treatment is therapy adherence. Patients using antipsychotic drugs in general have a poor therapy adherence and tools to enhance therapy adherence should lead to an improvement of therapy results and a reduction in overall costs, especially costs of

¹ Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU Sart-Tilman, Hôpital de Jour Universitaire La Clé, Université de Liège, Liège, Belgium

² Onze Lieve Vrouw Van Lourdes Ziekenhuis, Waregem, Belgium

³ Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Brussels, Belgium

⁴ Centre Hospitalier Régional de la Citadelle, Liège, Belgium

⁵ Algemeen Ziekenhuis Groeninge, Kortrijk, Belgium

⁶ Algemeen Ziekenhuis St. Lucas, Assebroek, Belgium

⁷ Psychiatrisch Ziekenhuis Heilige Familie, Kortrijk, Belgium

⁸ Medical Director N.V. AstraZeneca S.A., Brussels, Belgium

hospitalisation during acute flares. Research has shown that therapy adherence is a multidimensional entity that is composed of factors that center on the patient, the care provider and the care system (Sajatovic et al., 2006).

The two-way communication (2-COM) questionnaire was designed to improve communication between patient and psychiatrist (van Os et al., 2002). It is a useful instrument as it allows patients to be more vocal about their problems, provides a better understanding of issues encountered by patients and encourages a clearer communication between patient and carer (van Os et al., 2002). In non-affective manias, the 2-COM has been shown to improve communication between patient and treating physician and in some cases provides needs-related changes in treatment immediately after its intervention (van Os et al., 2004).

In the present analysis, the 2-COM questionnaire was used to assess the difference in disease perception in two observational studies in patients with bipolar mania (Seroquel in *Mania: Real-Life Assessment of Global Disease* perception or 'SMARAGD' study) and schizophrenia (Seroquel *Assessment Follow-up In Real-life* or 'SAFIR' study). The patients in the two studies were treated with quetiapine fumarate (Seroquel®, AstraZeneca).

Quetiapine fumarate (Seroquel®) is an atypical antipsychotic licensed worldwide for the treatment of schizophrenia and acute bipolar mania. The US Food and Drug Administration has also approved the use of quetiapine for the treatment of bipolar depression. Randomised, double-blind trials showed that quetiapine is effective against both positive and negative symptoms of schizophrenia and has benefits in improving cognitive function, affective symptoms and reducing aggression and hostility, even in hard-to-treat patients. Overall, quetiapine showed an excellent risk/benefit profile. It is associated with placebo-level incidence of extrapyramidal symptoms, does not elevate plasma prolactin levels and has minimal short-term effects on body weight (Buckley, 2004; Cheer et al., 2004; Larmo et al., 2005; Miodownik et al., 2006; Pini et al., 2006; Keating et al., 2007).

METHODS

STUDY DESIGN

SAFIR (schizophrenia) and SMARAGD (bipolar mania) were two multicentric observational studies that were conducted in Belgium. These studies were approved by the independent ethics committees of all participating centres and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. Written informed consent was obtained from all the patients prior to study entry.

The objective of these two studies was to get a better insight into the differences, between the patient and the investigator, in the perception of the effect of treatment with quetiapine fumarate (Seroquel®, AstraZeneca, Södertälje, Sweden) over a period of 8 weeks (primary objective) and 6 months (secondary

objective) by using a modified 2-COM questionnaire. Because of the non-interventional study design, no restriction was made with respect to quetiapine fumarate dosage and concomitant use of antipsychotic medication except that treatment had to be in accordance with the scientific leaflet of quetiapine. The studies consisted of three visits: start of treatment (Visit 1), after 8 weeks of treatment (Visit 2) and after 6 months of treatment (Visit 3). Before each visit, the patient and the investigator filled in the 2-COM questionnaire independently. In addition, the Clinical Global Impression (CGI) scale was used by the investigator to determine the severity of disease.

POPULATION

Male and female adult patients, 18 years of age or older, clinically diagnosed with either schizophrenia or bipolar mania were enrolled in the studies. Eligible patients included individuals who were to start on quetiapine fumarate treatment due to intolerance, inefficacy or unwillingness to continue with previous treatment or following a recent diagnosis of either schizophrenia or bipolar mania. Patients treated with clozapine and who were intolerant to this medication; patients who had already received quetiapine fumarate; and patients with a serious underlying condition (e.g. kidney or pancreatic insufficiency, serious heart or vascular disease) were ineligible for enrollment.

2-COM QUESTIONNAIRE

The 2-COM questionnaire was designed to improve communication between patient and psychiatrist (van Os et al., 2002). The 2-COM is a simply phrased questionnaire which lists common problems that might be related to symptoms of the illness, antipsychotic medication or general problems that the patient might encounter on a day-to-day basis; these include accommodation and looking after the house, self care, daytime activities, physical health, psychotic symptoms, information about treatment, relationships, sexuality, transport, money and benefits. The original 20-item 2-COM questionnaire (van Os et al., 2002) was slightly modified by inverting the form of three items, (questions 11, 13 and 18) expressing positive evaluation in order to align them with the other questions, and removing one question (question 20) from the questionnaire used for SAFIR. Each question had 2 parts: (a) "Is this a problem to you?" and (b) "Would you like to talk about it?" A 5-point response scale from 1 = 'never' (no problem); 2 = 'seldom', 3 = 'sometimes', 4 = 'often' to 5 = 'always' (severe problem) was used to respond to part a, with a yes/no answer requested for part b.

The total needs score, based on the responses to part a, was calculated as the sum of the 20-item scores for the SMARAGD study and ranged from 20 to 100. In the SAFIR study, the items score ranged from 19 to 95. A problem was considered as 'reported' and 'detected' when either the patient or the investigator gave the item a score > 1, respectively. Answers by the patient and the investigator were considered as 'concordant' when item ratings were equal for both patient and investigator.

CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)

The CGI is a scale used to assess treatment response in psychiatric patients. It is comprised of three modules, Severity of Illness, Global Improvement, and Efficacy Index. However, for the SAFIR and SMARAGD studies, only the first two modules were used.

CGI-Severity of Illness

The Severity of Illness item required the investigator to rate the severity of the patient's illness at the time of assessment, relative to the investigator's past experience with patients who had the same diagnosis. Considering total clinical experience, a patient was assessed on severity of mental illness at the time of rating on a 7-point scale: normal (1) (not at all ill); borderline mentally ill (2); mildly ill (3); moderately ill (4); considerably ill (5); severely ill (6); or extremely ill (7).

CGI-Global Improvement

The Global Improvement item required the investigator to rate how much the patient's illness had changed over the course of the studies. Compared to condition at Visit 1, a patient's illness was rated according to the following categories: very much improved; much improved; minimally improved; no change; minimally worse; much worse; or very much worse.

DATA COLLECTION

Eligible patients were scheduled to attend 3 visits. At Visit 1, age, gender, body weight, disease history, reason for starting treatment with quetiapine fumarate, concomitant medication and CGI and 2-COM assessment were recorded. At Visit 2 and at Visit 3, CGI, 2-COM, body weight, treatment compliance as well as data on adverse events and concomitant medication were collected.

Table 1
Demography (at inclusion)

	Characteristics	Age (Mean \pm SD, years)	Weight (Mean \pm SD, kg)	Disease history (Mean \pm SD, years)
SAFIR (Schizophrenia)	Total	38.7 (\pm 13.4) n = 635	76.2 (\pm 15.1) n = 590	8.6 (\pm 9.2) n = 590
	Male	37.0 (\pm 13.4) n = 351	79.6 (\pm 14.2) n = 336	8.0 (\pm 9.1) n = 325
	Female	41.2 (\pm 13.3) n = 269	71.5 (\pm 15.4) n = 242	9.5 (\pm 9.5) n = 250
SMARAGD (Bipolar Mania)	Total	43.2 (\pm 13.4) n = 435	74.7 (\pm 16.0) n = 400	8.5 (\pm 9.3) n = 366
	Male	41.5 (\pm 13.4) n = 178	80.4 (\pm 14.8) n = 164	8.0 (\pm 9.4) n = 146
	Female	44.4 (\pm 13.3) n = 245	70.3 (\pm 15.8) n = 224	8.7 (\pm 9.1) n = 210

STATISTICAL ANALYSIS

For the primary objective in each study, 552 patients were needed to achieve a 5% significance level and 90% power to be able to demonstrate a difference of 0.2 times standard deviation (level considered as without clinical relevance) using the Wilcoxon signed rank test. Allowing for early discontinuation of 15% of the enrolled patients and taking into account that 5% of data of the remaining patients would be incomplete or unusable, target enrollment was 684 patients per trial.

Data collected from the modified 2-COM questionnaire completed by the patient were compared with the corresponding 2-COM data from the investigator. Since answers were given on an ordinal scale, comparison was performed using the Wilcoxon signed rank test.

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

Because enrollment was slower than anticipated, inclusion of patients into the studies was terminated when a total of 648 and 443 patients were enrolled in SAFIR and SMARAGD, respectively.

The demographic characteristics of the patients enrolled in the two studies are given in Table 1. Out of the 648 patients in SAFIR, 274 were women and 355 were men (gender was not recorded for 19 subjects). The mean age was 38.7 ± 13.4 years and the mean disease history was 8.6 ± 9.2 years (median: 5 years, range: 0-44 years). For two patients, data was only available for one of the two follow-up visits. Study data from these two patients were excluded from all results and analyses except the safety analysis.

In SMARAGD, out of the 443 patients, 179 were men and 251 were women (gender was not recorded for 13 patients). The mean age was 43.2 ± 13.4 years and the mean disease history was 8.5 ± 9.3 years (median: 5 years, range: 0-50 years).

In SAFIR, 20.3% of the patients were being treated for a first antipsychotic episode and 79.7% switched from other treatments to quetiapine fumarate. In SMARAGD, 34.6% (data were missing for 9 patients) were being treated for a first antipsychotic episode and 65.4% switched to quetiapine fumarate from other treatments.

COMPLIANCE WITH STUDY VISITS AND TREATMENT

Of the 646 and 443 patients included in the SAFIR and SMARAGD analyses, respectively, 581 (89.9%) and 391 (88.3%) returned for Visit 2, with 467 (72.3%) and 318 (71.8%) returning for Visit 3. The mean dose of quetiapine fumarate was comparable at Visit 3 compared to Visit 2 in both studies. The mean dose administered in SAFIR was 503.1 ± 278.7 mg/day and 518.1 ± 288.6 mg/day for Visit 2 and Visit 3, respectively. In SMARAGD, the mean dose administered was 471.6 ± 274.4 mg/day and 479.7 ± 294.4 mg/day for Visit 2 and Visit 3, respectively. In these studies, the majority of patients (73.7% at Visit 2 and 74.3% at Visit 3 in SAFIR, and 77.2% at Visit 2 and 78.0% at Visit 3 in SMARAGD) were compliant to treatment.

EVALUATION OF PATIENT NEEDS USING THE 2-COM QUESTIONNAIRE

Table II shows the mean number of needs reported by the patients and the mean number of needs reported by the investigators for the two studies. The score of needs reported by the patient and the score of needs anticipated by the investigator decreased from Visit 1 to Visit 3 (Table II). The investigator scored a higher mean number of needs than the patients themselves at each visit. A logistic regression analysis showed a statistically significant difference between needs identified by

patients and investigators for both studies at all visits except for Visit 3 in SMARAGD. The comparative analysis between visits showed that the degree of concordance between answers for each of the items of the 2-COM questionnaire provided by the patient and the investigator increased with time (p-value <0.0001 using Wilcoxon signed rank test).

ASSESSMENT OF THE ILLNESS SEVERITY AND IMPROVEMENT OVER THE COURSE OF THE STUDY USING THE CGI

Data pertaining to the severity of illness at inclusion are presented in Table III. Data were not available (not evaluated) for 3 patients in the SMARARGD study (bipolar mania) and for 16 patients in the SAFIR study (schizophrenia). The mean CGI value was 4.44 for patients in the SAFIR study and 4.60 for patients in the SMARAGD study at baseline. After 8 weeks of treatment, the CGI value decreased in both studies, and was further decreased at Visit 3. For both studies, improvement observed in severity of illness was statistically significant at each visit (Wilcoxon signed rank test, p-value <0.0001).

The majority of patients showed an improvement during the course of both studies (Table IV). In SAFIR, the percentage of patients falling into one of the 3 'improvement' categories (i.e. very much improved, much improved or minimally improved) was 83.8% at Visit 2 and 84.4% at Visit 3. In SMARAGD, the percentage of patients showing improvement was 81.4% and 82.7% for Visit 2 and Visit 3, respectively.

CORRELATION BETWEEN CGI SCORES AND 2-COM QUESTIONNAIRE

In order to ascertain that there was a correlation between CGI scores and the responses to the 2-COM questionnaire, a correlation analysis was performed at each visit using the Spearman rank correlation test.

All the 2-COM variables were found to be positively correlated (Spearman's coefficient >0.1) with the CGI-Severity of

Table II
Mean number of needs and total needs scores

		SAFIR (Schizophrenia)			SMARAGD (Bipolar Mania)		
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 1	Visit 2	Visit 3
Reported by patient		N = 547	N = 487	N = 399	N = 392	N = 337	N = 264
	Number of needs	15.9 (± 3.1)	15.5 (± 3.4)	15.3 (± 3.8)	16.9 (± 3.5)	16.7 (± 3.6)	16.0 (± 4.1)
	Total needs score	58.5 (± 12.2)	52.3 (± 11.0)	48.5 (± 10.5)	62.5 (± 13.9)	56.0 (± 12.8)	51.8 (± 12.5)
Anticipated by investigator		N = 569	N = 501	N = 407	N = 410	N = 351	N = 277
	Number of needs	17.0 (± 2.5)	16.6 (± 2.9)	16.2 (± 3.4)	17.7 (± 2.6)	17.3 (± 3.3)	16.4 (± 3.7)
	Total needs score	60.1 (± 10.2)	52.9 (± 10.3)	49.6 (± 10.4)	63.6 (± 11.6)	56.0 (± 11.7)	51.2 (± 11.2)
Odds Ratios) (95%CI)	Number of needs	0.86 (0.83-0.91) p-Value <0.0001	0.90 (0.86-0.94) p-Value <0.0001	0.93 (0.90-0.97) p-Value = 0.0006	0.91 (0.87-0.96) P-Value = 0.0002	0.95 (0.91-0.99) P-Value = 0.0296	0.97 (0.93-1.02) P-Value = 0.2149

Logistic regression analysis performed by rater (patient or investigator) for each individual visit.

Illness scores, except the number of needs reported by patient at Visit 1 in SMARAGD and Visit 1 and 2 in SAFIR and the number of needs reported by investigator at Visit 1 in SAFIR. This result shows that a relatively more ill patient had a higher

score of needs. There was a stronger correlation between the CGI score and the patient needs reported by the investigator compared to the patient needs reported by the patient himself.

Table III
Clinical Global Impression-Illness Severity for SAFIR and SMARAGD studies

	Point value	SAFIR (Schizophrenia)			SMARAGD (Bipolar Mania)		
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 1	Visit 2	Visit 3
Normal, not ill	1	N = 646 1 (0.2%)	N = 581 21 (3.6%)	N = 467 23 (4.9%)	N = 443 6 (1.4%)	N = 391 17 (4.4%)	N = 318 24 (7.6%)
Borderline mentally ill	2	20 (3.1%)	55 (9.5%)	69 (14.8%)	7 (1.6%)	31 (7.9%)	44 (13.8%)
Mildly ill	3	111 (17.2%)	153 (26.3%)	138 (29.6%)	68 (15.4%)	116 (29.7%)	108 (34.0%)
Moderately ill	4	159 (24.6%)	166 (28.6%)	114 (24.4%)	110 (24.8%)	111 (28.4%)	61 (19.2%)
Marked ill	5	187 (28.9)	101 (17.4%)	68 (14.6%)	137 (30.9%)	60 (15.4%)	38 (12.0%)
Severely ill	6	137 (21.21%)	66 (11.4%)	35 (7.5%)	94 (21.2%)	39 (10.0%)	26 (8.2%)
Extremely ill	7	15 (2.3%)	5 (0.9%)	5 (1.1%)	18 (4.1%)	4 (1.0%)	3 (0.9%)
Not evaluated		16 (2.5%)	14 (2.4%)	15 (3.2%)	3 (0.7%)	13 (3.3%)	14 (4.4%)
Mean value		4.44	3.77	3.46	4.60	3.66	3.29

Table IV
Clinical Global Impression-Global Improvement for SAFIR and SMARAGD studies

	SAFIR (Schizophrenia)			SMARAGD (Bipolar Mania)		
	Visit 2	Visit 3	Last evaluation*	Visit 2	Visit 3	Last evaluation*
	N = 581	N = 467	N = 584	N = 391	N = 318	N = 394
Very much improved	41 (7.1%)	59 (12.6%)	68 (11.6%)	34 (8.7%)	58 (18.2%)	65 (16.5%)
Much improved	214 (36.8%)	218 (46.7%)	258 (44.2%)	118 (30.2%)	129 (40.6%)	152 (38.6%)
Minimally improved	232 (39.9%)	119 (25.5%)	160 (27.4)	166 (42.5%)	76 (23.9%)	109 (27.7%)
No change	49 (8.4%)	32 (7.1%)	43 (7.4%)	34 (8.7%)	19 (6.0%)	27 (6.9%)
Minimally worse	11 (1.9%)	12 (2.6%)	15 (2.6%)	6 (1.5%)	6 (1.9%)	8 (2.0%)
Much worse	17 (2.9%)	18 (3.9%)	28 (4.8%)	16 (4.1%)	15 (4.7%)	20 (5.1%)
Very much worse	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)	3 (0.8%)
Not evaluated	17 (2.9%)	8 (1.7%)	12 (2.1%)	17 (4.3%)	12 (3.8%)	10 (2.5%)

* Using last evaluable evaluation, including patients discontinuing study prematurely.

A positive correlation was also observed between the total needs score and the CGI-Global Improvement scores, i.e. the fewer the number of needs, the greater the improvement in clinical illness over the course of the trial.

SAFETY AND TOLERABILITY OF QUETIAPINE FUMARATE TREATMENT

A total of 210 patients in SAFIR and 116 patients in SMARAGD spontaneously reported at least one adverse event (AE). The most frequently reported AE was weight gain, which was reported with a similar frequency in both studies (20.9% in SAFIR and 18.4% in SMARAGD). In SAFIR, the mean weight increase during study (from Visit 1 to Visit 3) was 1.9 ± 5.7 kg in men and 2.1 ± 7.6 kg in women. In SMARAGD, this increase was 0.3 ± 6.3 kg in men and 1.2 ± 6.9 kg in women.

The other most frequently reported AEs were fatigue (14.7% in SAFIR and 9.8% in SMARAGD) and a feeling of sedation (10.3% in SAFIR and 16.5% in SMARAGD).

Extrapyramidal symptoms of mild to moderate intensity were reported by only three patients in SAFIR and one patient in SMARAGD.

During the course of treatment, one patient committed suicide by means of a multiple drug overdose. The patient had a history of hospitalisation for depression and had attempted suicide 2 weeks previously. As the quantity of quetiapine taken at the time of suicide is unknown, and in the absence of any toxicological assessment, a potential role of quetiapine in the death of this patient cannot be determined.

DISCUSSION

The effectiveness of quetiapine fumarate treatment alone has been demonstrated in different placebo-controlled studies (Buckley, 2004; Vieta et al., 2005). SAFIR and SMARAGD were designed to evaluate quetiapine fumarate treatment in conjunction with the 2-COM questionnaire in adult patients with schizophrenia or bipolar mania.

Both studies showed a significant improvement in the severity of the illness over the both the 8-week and the 6-month observation periods, as determined by the CGI-Severity of Illness assessment. The number of needs, as evaluated by both the investigator and the patient, also significantly decreased over the course of the study. The degree of improvement was higher than that observed following administration of quetiapine fumarate treatment alone in similar groups of patients.

In a previous observational study on patients with schizophrenia who completed the 2-COM questionnaire prior to routine appointment, both physicians and patients found the checklist useful (van Os et al., 2002). In addition, patients, but not clinicians, considered that the checklist had resulted in a change in treatment. The results also indicated that the 2-COM questionnaire was most highly regarded by those patients with the highest number of care needs, suggesting 2-COM captures

negative appraisals associated with perceptions of care (Hansson et al., 2007). In a subsequent randomised controlled trial, it was shown that using the 2-COM questionnaire induced a stable improvement of patient-reported quality of physician/patient communication over a period of six weeks, and induced changes in management immediately after the intervention (van Os et al., 2004).

This enhancement may have been triggered by the improved communication between the patient and the investigator with the help of the 2-COM questionnaire, which will have allowed the investigator to make any changes in treatment based on the patient needs and may have also allowed the patient to feel more involved in the treatment process as well as being treated with respect, thus encouraging adherence to therapy.

Patient expectations and treatment alliance in pharmacotherapy have been shown to be predictive of outcomes in bipolar disorder (Gaudiano et al., 2006). The use of a patient completed questionnaires on symptoms and problems in treatment planning has also been shown to result in improved patient commitment to treatment and patient satisfaction with regards to hospital care and quality of interaction with staff (van Os et al., 2002). In SAFIR and SMARAGD, 20% and 34% of the patients, respectively, were being treated for the first time. The expectations in these patients may have been higher than the expectations of the patients who had received previous antipsychotic therapy. The use of the 2-COM, which facilitates structured dialogue centered on the management of the individual patient, in conjunction with treatment in these individuals may help to reassure the patient that treatment is effective and promote dialogue when it is not. However it is important to highlight that the use of the 2-COM questionnaire may raise false expectations in the patient by allowing him or her to raise issues that the treating physician cannot resolve (van Os et al., 2002).

In both SAFIR and SMARAGD, the investigators anticipated a higher mean number of needs compared to patients at each visit. It was not reported how long the investigator had known the patient before the study; the degree of investigator bias in the analyses performed at Visit 1 cannot be ascertained. Use of the 2-COM questionnaire, extending each patient visit by approximately 13 minutes (van Os et al., 2002), provided the investigator with a better understanding of the patient, as shown by an increase in the concordance of responses at the second and third study visits.

The 2-COM may not detect all needs of the patient but it helps to determine key points regarding therapy (patient satisfaction and unwanted side effects such as weight gain, sedation and fatigue), socio-economic problems (family problems, financial difficulties, housing problems) and co-morbid conditions (for example substance abuse). Van Os et al. reported that the 2-COM questionnaire improved patient-physician communication as mirrored by a greater likelihood of a management change during the period following the 2-COM intervention, especially in patients with higher levels of reported needs (van Os et al., 2004).

Limitations of SAFIR and SMARAGD included the lack of a control arm. The answers at Visits 2 and 3 may have been biased by the knowledge acquired at Visit 1, leading to a higher concordance between the patient and the treating physician. The patient may have given answers that were judged to please the investigator and the investigator's answers may have been influenced by previous knowledge of the patient's expectations. The population in these studies may not be representative since only patients who agreed to answer the 2-COM questionnaire were included (Eisen et al., 2000). Patients with less perception of their illness or with a negative attitude towards their illness may be less likely to agree to participate in a research study.

The significant differences between patient and physician in the perception of the patient needs indicate that physician-patient communication may not always be optimal. This suggests that further information and education campaigns could be required to improve communication between patient and physician. A better communication between patient and physician could improve clinical management and adherence to therapy, which in turn, could result in reduction in economic costs (fewer hospitalizations, fewer days off work due to sickness) and improvement in the patient's quality of life. The systematic and long term use of the 2-COM questionnaire should be considered as a tool to improve communication between treating physician and patient, thereby improving therapy results.

RÉSUMÉ

La communication entre les patients psychotiques et les professionnels de santé est essentielle pour optimiser les soins cliniques et la gestion de la maladie de ces patients. Deux études observationnelles ont été conçues pour évaluer les résultats du traitement par le fumarate de quétiapine en association avec le questionnaire 2-COM (« Two-Way Communication »). L'objectif de ces études était d'étudier la perception de l'effet du traitement par le fumarate de quétiapine par les patients atteints de troubles bipolaires ou de schizophrénie et leur médecin traitant. Les résultats du questionnaire 2-COM ont montré que, les investigateurs ont évalué un nombre moyen de besoins plus élevé que les patients eux-mêmes, mais ce nombre a diminué au cours de l'étude. Une augmentation significative du nombre de concordances entre les patients et les investigateurs a également été observée au fil du temps. L'amélioration de la communication entre le patient et le médecin était associée à une amélioration de la gravité de la maladie, évaluée en utilisant l'échelle CGI (« Clinical Global Impression »).

SAMENVATTING

In het bereiken van een optimale zorg en ziektebeheer van psychotische patiënten, speelt de communicatie tussen de patiënt en de gezondheidsverlener een cruciale rol. Twee observationele studies werden ontwikkeld om de resultaten te evalueren van een behandeling met quetiapine fumarate en het gelijktijdig gebruik van de "Two-way Communication" (2-COM) vragenlijst. Het objectief van deze 2 studies was een beter inzicht te krijgen in de perceptie van het behandelingseffect met quetiapine fumarate, en dit zowel bij patiënten met schizofrenie en bipolaire manie als bij hun behandelende arts. De resultaten van deze 2-COM vragenlijst toonden aan dat, tijdens elke visite, de arts een gemiddeld groter aantal noden aangaf dan de patiënt zelf. Het gemiddeld aantal noden, zowel door de arts als door de patiënt aangegeven, daalde van het eerste naar het derde studievizite toe. Over het verloop van de studie werd er tevens een significante stijging genoteerd in het aantal overeenkomsten tussen de patiënt en de arts. Een verbeterde communicatie tussen de patiënt en de behandelende arts ging gepaard met een verbetering in de ernst van de aandoening, geëvalueerd aan de hand van de "Clinical Global Impression" schaal.

REFERENCES

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Manias*. American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC. (1994)

Angst F, Stassen H.H., Clayton P.J., Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 68(2-3): 167-81 (2002).

Buckley P.F. Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia: a combined analysis of three placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 20(9): 1357-63 (2004).

Cheer S.M. and Wagstaff A.J. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 18(3): 173-99 (2004).

Eisen S.V., Dickey B., Sederer L.I. A self-report symptom and problem rating scale to increase inpatients' involvement in treatment. *Psychiatr Serv* 51(3): 349-53 (2000).

Gaudiano B.A. and Miller I.W. Patients' expectancies, the alliance in pharmacotherapy, and treatment outcomes in bipolar disorder. *J Consult Clin Psychol* 74(4): 671-6 (2006).

Hansson L., Bjorkman T., Priebe S. Are important patient-rated outcomes in community mental health care explained by only one factor? *Acta Psychiatr Scand* 116(2): 113-8 (2007).

Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Maser J., Solomon D.A., Leon A.C., Rice J.A., Keller M.B. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59(6): 530-7 (2002).

Keating G.M. and Robinson D.M. Quetiapine: a review of its use in the treatment of bipolar depression. *Drugs* 67(7): 1077-95 (2007).

Kissling W. and Leucht S. Results of treatment of schizophrenia: is the glass half full or half empty? *Int Clin Psychopharmacol* 14 Suppl 3: S11-4 (1999).

Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J., Cluss P.A., Houck P.R., Stapf D.A. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 63(2): 120-5 (2002).

Larmo I., de Nayer A., Windhager E., Lindenbauer B., Rittmannsberger H., Platz T., Jones A.M., Altman C. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone. *Hum Psychopharmacol* 20(8): 573-81 (2005).

Miodownik C. and Lerner V. Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 6(7): 983-92 (2006).

Pini S., Abelli M., Cassano G.B. The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 7(7): 929-40 (2006).

Sajatovic M. Bipolar disorder: disease burden. *Am J Manag Care* 11(3 Suppl): S80-4 (2005).

Sajatovic M., Bauer M.S., Kilbourne A.M., Vertrees J.E., Williford W. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 57(1): 56-62 (2006).

Schultz S.H., North S.W., Shields C.G. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician* 75(12): 1821-9 (2007).

van Os J., Altamura A.C., Bobes J., Gerlach J., Hellewell J.S., Kasper S., Naber D., Robert P. Evaluation of the Two-Way Communication Checklist as a clinical intervention. Results of a multinational, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 184: 79-83 (2004).

van Os J., Altamura A.C., Bobes J., Owens D.C., Gerlach J., Hellewell J.S., Kasper S., Naber D., Tarrier N., Robert P. 2-COM: an instrument to facilitate patient-professional communication in routine clinical practice. *Acta Psychiatr Scand* 106(6): 446-52 (2002).

Vieta E., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 21(6): 923-34 (2005).

Woods S.W. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 13: 38-41 (2000).

World Health Organization. (2001). World Health Report: Mental Health: New Understanding, New Hope. Accessed 2008, from <http://www.who.int/whr/2001/en/index.html>.

Jean-Marc Triffaux

Service de Psychiatrie et Psychologie médicale,
CHU Sart-Tilman, Hôpital de Jour Universitaire La Clé,
Liège, Belgium

Piero PORCELLI, Nicoletta SONINO, Editors
**PSYCHOLOGICAL FACTORS
 AFFECTING MEDICAL CONDITIONS**

A New Classification for DSM-V

Ed. KARGER, Basel, 186 p., 2007.

Coll.: *Advances in Psychosomatic Medicine*, vol. 28.

ISBN: 978-3-8055-8331-2.

Dans le DSM-IV, les relations entre troubles physiques et facteurs psychologiques sont décrites comme diagnostic principal sur l'axe I, soit au sein de la section « Troubles somatoformes », soit au sein de la sous-section « Facteurs psychologiques influençant une affection médicale », chaque catégorie reposant sur des hypothèses particulières.

Dans l'usage courant, la notion d'« autres situations qui peuvent faire l'objet d'un examen clinique » est apparue trop vague, dépourvue de critères spécifiques ou trop peu utile en pratique clinique.

Quant aux troubles somatoformes, ce groupe a fait l'objet de nombreuses critiques depuis son introduction dans le DSM-III et devrait faire l'objet de modifications substantielles lors de la prochaine préparation de la 5^e édition du DSM.

Le mérite de PORCELLI et SONINO est de proposer sur base des données de recherches et des perspectives cliniques de divers auteurs des Critères Diagnostiques pour la Recherche en Psychosomatique (DCPR) à inclure dans le chapitre des Facteurs psychologiques influençant une affection médicale.

Un groupe international de chercheurs a ainsi mené pendant une dizaine d'années des travaux de recherche et mis en évidence un ensemble de notions utilisées en médecine psychosomatique et faisant référence aux concepts tels que : qualité de vie, événements de vie stressants, somatisation, troubles de personnalité, alexithymie.

Après un premier chapitre introductif traitant des aspects plus théoriques, les auteurs abordent des découvertes récentes, des revues de la littérature et des constatations empiriques se rapportant aux facteurs psychologiques influençant des affections médicales dans diverses spécialités : endocrinologie, gastroentérologie, oncologie, cardiologie, dermatologie, troubles alimentaires, consultations en psychiatrie de liaison.

En annexe, figurent les listes de Critères Diagnostiques pour la Recherche en Psychosomatique ainsi qu'un Guide d'interview structuré en vue d'aider le clinicien à documenter les critères.

Cet ouvrage confirme la valeur réputée de la série *Advances in Psychosomatic Medicine* publiée par l'éditeur suisse KARGER, il témoigne aussi de l'originalité des travaux de PORCELLI connus en psychologie clinique et plus particulièrement à propos du Rorschach.

André M. ALLARD

**NOUVEAUTÉS EN MATIÈRE
 D'EXPERTISE ET DE PROPRIÉTÉ
 INTELLECTUELLE**

Sous la direction de Pierre JADOUL et Alain STROWEL

Ed. LARCIER, Bruxelles, 2007.

ISBN: 978-2-8044-2799-3.

Olivier MIGNOLET, Assistant à l'U.C.L. et avocat au Barreau de Bruxelles, aborde dans le chapitre I de ce livre la nouvelle « *Loi du 15 Mai 2007 modifiant le Code Judiciaire en ce qui concerne l'expertise et rétablissant l'article 509 quater du Code Pénal* » (M.B. 22/08/07). La seconde partie du livre traite de la propriété intellectuelle et ne relève donc pas de notre discipline.

Les psychiatres et psychologues concernés par l'expertise judiciaire au civil trouveront dans cet ouvrage une analyse des nouvelles dispositions en vigueur depuis le 1/9/07.

En préface, Pierre Jadoul et Alain Strowel stigmatisent l'essentiel des reproches formulés à propos de l'expertise judiciaire et focalisés autour de deux grands thèmes :

- le coût excessif de ce genre de procédure
- la durée anormalement longue de son déroulement

C'est dans cette perspective nourrie par des débats et avis caricaturaux publiés dans les média que le législateur a profondément remanié les articles 962 à 991 du Code Judiciaire.

O. MIGNOLET nous livre une analyse fouillée (266 références pour cette première partie du livre) de ces nouveautés principalement en ce qui concerne le déroulement et les coûts de l'expertise. Désormais, le rôle actif du juge est renforcé, il exerce son contrôle sur le respect des délais et du caractère contradictoire, la bonne exécution de la mission, les incidents survenant en cours d'expertise et le devoir de collaboration des parties. Le rapport préliminaire de l'expert se voit remplacé, à l'issue des travaux de ce dernier, par un rapport de « *ses constatations auxquelles il est joint déjà un avis provisoire* ». Si le Code Judiciaire maintient la possibilité pour l'expert d'être provisionné, le montant de la provision est désormais fixé par le Juge, au moment de la réunion d'installation. Cette provision sera, à l'avenir, consignée au greffe ou auprès d'un organisme de crédit. La nouvelle procédure fixe les détails de la taxation des honoraires de l'expert.

Au terme d'une année de pratique de cette nouvelle loi, beaucoup de difficultés concrètes apparaissent à propos de la réunion d'installation, de la provision et de la taxation du mémoire d'honoraires. Autres faiblesses de la nouvelle loi : le report sine die de la création de listes d'experts judiciaires et le caractère lourd, rigide des nouvelles formalités.

Le précieux travail de l'auteur aidera les experts habituellement peu initiés au formalisme des procédures à se repérer dans un Code Judiciaire prétendument modernisé.

André M. ALLARD

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Les *Acta Psychiatrica Belgica* publient en français ou en anglais les annales de la *Société Royale de Médecine Mentale de Belgique* ainsi que des travaux originaux sélectionnés et des revues générales. En soumettant un article pour publication, les auteurs garantissent qu'il n'a pas été soumis pour publication à une autre revue et n'a pas été publié auparavant.

Les manuscrits destinés à la publication doivent être adressés au

Dr Daniel Souery
Psy-Pluriel,
Centre Européen de
Psychologie Médicale,
62, rue des Trois Arbres,
1180 Bruxelles
Tél. : 02 331 56 65
E-mail : dsouery@ulb.ac.be
(de préférence par e-mail)

Chaque article sera soumis de façon anonyme à au moins deux rapporteurs. La réponse du comité de lecture, qui est sans appel, parviendra aux auteurs dans un délai de trois mois après réception du manuscrit.

Lors de la soumission, les auteurs doivent fournir une adresse électronique et une version informatisée de leur article (fichier word ou équivalent) correspondant à la version papier. Un article envoyé par courrier électronique ne sera pris en compte qu'après réception d'une lettre de soumission adressée par voie postale.

Les épreuves seront envoyées par courriel sous forme de fichier pdf et devront être renvoyées corrigées à l'imprimeur dans les plus brefs délais. Seules seront admises les corrections d'ordre typographique.

Les textes doivent être dactylographiés, sans mise en page personnalisée, en double interligne avec des marges de 3 cm et seulement au recto des feuilles qui seront numérotées.

1^{re} page : Nom et prénom en toutes lettres, fonction, adresse précise des auteurs et de l'hôpital ou du laboratoire dans lequel le travail a été effectué.

2^e page : Titre de l'article (français et anglais), un résumé en anglais, ainsi que quelques mots-clés repris dans l'Index Medicus.

Pour les pages suivantes : L'article, un résumé en français et en néerlandais, la bibliographie sur des feuilles séparées, puis les figures (graphiques, photos).

Les résumés ne doivent pas dépasser dix lignes chacun et rappelleront les méthodes utilisées, les résultats et les principales conclusions.

Les abréviations seront explicitées lors de leur première citation dans le texte à l'exception des abréviations d'usage international. Tous les médicaments mentionnés doivent être cités selon leur dénomination commune internationale.

Les références bibliographiques seront appelées dans le texte par le nom de(s) auteur(s) et la date. Dans le cas où la référence comporte plus de deux auteurs, ne sera indiqué que le nom du premier suivi de et al. Les références complètes seront regroupées en fin d'article par ordre alphabétique et pour un même auteur par ordre chronologique, les lettres a,b,c permettant de différencier dans le texte les articles parus la même année (1988a, 1988b,...).

Les références des articles et les citations de livres comporteront dans l'ordre : noms et initiales des prénoms des auteurs. *Pour les articles* : titre intégral de l'article dans sa langue d'origine, nom du périodique abrégé selon la nomenclature de l'Index Medicus, volume, indication des pages et (année de parution). *Pour les livres* : titre de l'ouvrage (souligné), nom de la maison d'édition, année de parution et indication des pages. *Pour les citations de chapitre* : noms des auteurs, titre de l'article, référence précédé de "in". Les noms d'éditeurs scientifiques doivent être suivis de "(ed)" ou "(eds)".

Les tableaux ou figures comporteront une légende courte et compréhensible sans référence au texte et seront désignés dans le texte par leur numéro en chiffres romains pour les premiers, en chiffres arabes pour les seconds. La reproduction des documents déjà publiés devra être accompagnée de la permission des auteurs et des éditeurs qui en ont le copyright.

Retour à la vie.



reconnect

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SEROQUEL 25 mg, comprimés pelliculés - SEROQUEL 100 mg, comprimés pelliculés - SEROQUEL 200 mg, comprimés pelliculés - SEROQUEL 300 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé de SEROQUEL 25 mg contient 25 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine), un comprimé de SEROQUEL 100 mg contient 100 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine), un comprimé de SEROQUEL 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine) et un comprimé de SEROQUEL 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous la forme de fumarate de quétiapine). Pour les excipients, voir la section 5.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Les comprimés de SEROQUEL 25 mg sont de couleur pêche, les comprimés de SEROQUEL 100 mg sont jaunes et les comprimés de SEROQUEL 200 mg et SEROQUEL 300 mg sont blancs. **4. DONNEES CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques **Traitement de la schizophrénie.** **Traitement des épisodes maniaques** modérés à sévères. On n'a pas démontré que SEROQUEL prévenait la récurrence des épisodes de manie ou de dépression (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **4.2 Posologie et mode d'administration** SEROQUEL doit être administré 2 fois par jour, avec ou sans nourriture. Adultes **Traitement de la schizophrénie** La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de thérapie est de 60 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). A partir du 4^{ème} jour la dose doit être ajustée dans l'intervalle habituellement efficace, c'est-à-dire 300 à 450 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans l'intervalle posologique de 150 à 750 mg/jour. **Traitement des épisodes maniaques** associés à des troubles bipolaires Pendant les 4 premiers jours, la dose totale journalière sera de 100 mg (jour 1), 200 mg (jour 2), 300 mg (jour 3) et 400 mg (jour 4). Par incréments successifs de maximum 200 mg/jour, on arrivera à une dose de 800 mg/jour au 6^{ème} jour de traitement. La dose peut être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient entre des intervalles de 200 à 800 mg/jour. La dose habituellement efficace se situe dans l'intervalle de 400 et 800 mg/jour. Personnes âgées Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques, SEROQUEL sera utilisé avec prudence chez des patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient, il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement plus lentement que chez le sujet jeune tandis que la posologie journalière peut être plus basse. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était 30 à 50 % inférieure à celle des patients plus jeunes. Enfants et adolescents La sécurité et l'efficacité de SEROQUEL n'ont pas été évaluées chez l'enfant et l'adolescent. **Insuffisance rénale** Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux. **Insuffisance hépatique** La quétiapine est largement métabolisée par le foie. SEROQUEL doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la dose initiale est de 25 mg/jour. Il convient d'augmenter chaque jour la dose, par paliers de 25 à 50 mg/jour jusqu'à ce qu'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient pris individuellement, soit atteinte. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au composant actif ou à l'un des autres composants du produit. Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs des protéases du VIH, des médicaments antimycotiques de type azole, d'érythromycine et de clarithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). **4.4 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec SEROQUEL sont : somnolence, vertiges, bouche sèche, légère asthénie, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique et dyspepsie. Comme avec les autres antipsychotiques, on a associé la prise de SEROQUEL avec un gain pondéral, des syncopes, un syndrome malin des neuroleptiques, de la leucopénie, de la neutropénie et de l'œdème périphérique. Les fréquences des effets indésirables associés à la prise de SEROQUEL sont présentées sous forme d'un tableau, selon le format recommandé par le « Conseil pour les Organisations Internationales des Sciences Médicales » (groupe de travail CIOMS III, 1995). Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100), rare (> 1/10.000, < 1/1.000) et très rare (< 1/10.000). **Affections hématologiques et du système lymphatique** Fréquent : leucopénie (3); Peu fréquent : éosinophilie; Très rare : neutropénie (3) **Affections du système**

immunitaire Peu fréquents : hypersensibilité **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très rare : hyperglycémie (1,6,7), diabète sucré (1,6,7) **Affections du système nerveux** Très fréquent : vertiges (5), somnolence (2), maux de tête; Fréquent : syncope (5); Peu fréquent : convulsions (1); Très rare : dyskinésie tardive (7) **Affections cardiaques** Fréquent : tachycardie (5)

reconnect

Affections vasculaires Fréquent : hypotension orthostatique (5) **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : rhinite **Affections gastro-intestinales** Fréquent : bouche sèche, constipation, dyspepsie **Affections hépatobiliaires** Rare : jaunisse (7), Très rare : hépatite (7) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très rare : angioedème (7), syn-

drome de Stevens-Johnson (7) **Affections des organes de reproduction et du sein** Rare : Priapisme **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : légère asthénie, œdème périphérique; Rare : syndrome malin des neuroleptiques (1) **Investigations** Fréquent : gain pondéral, élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) (4); Peu fréquent : élévation des taux de gamma-GT (4), élévation des taux sériques de triglycérides (non à jeun), élévations du cholestérol total (1) Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ». (2) De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec l'administration continue de SEROQUEL. (3) On n'a pas rapporté de cas de neutropénie sévère persistante ou d'agranulocytose au cours d'études cliniques contrôlées avec SEROQUEL. Sur base de l'expérience postérieure à la commercialisation, la leucopénie et/ou la neutropénie disparaissent après l'arrêt du traitement par SEROQUEL. D'éventuels facteurs de risque de leucopénie et/ou de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs et des antécédents de leucopénie et/ou de neutropénie induites par des médicaments. (4) Des élévations asymptomatiques des taux de transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des γ -GT ont été observées chez quelques patients traités par SEROQUEL. Ces élévations sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement par SEROQUEL. (5) Comme avec d'autres antipsychotiques à action α -1 adréno-bloquante, SEROQUEL peut souvent provoquer de l'hypotension orthostatique associée à des vertiges, de la tachycardie et des syncopes chez quelques patients, surtout pendant la période initiale, dans la phase d'adaptation des doses. (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). (6) De l'hyperglycémie ou une aggravation d'un diabète pré-existant a été très rarement signalée. (7) Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables s'est effectué sur base des données postérieures à la commercialisation. Un traitement par SEROQUEL a été associé avec de faibles diminutions liées à la dose au niveau des hormones thyroïdiennes particulièrement la T4 totale et la T4 libre. La réduction de la T4 totale et de la T4 libre était maximale dans les 2 à 4 premières semaines de traitement par SEROQUEL, sans entraîner de réduction ultérieure au cours du traitement prolongé. Dans pratiquement tous les cas, l'arrêt du traitement par SEROQUEL a permis la réversibilité des ces effets sur la T4 totale et la T4 libre, indépendamment de la durée du traitement. De faibles diminutions de la T3 totale et de la T3 réversible ont été observées uniquement pour des doses plus fortes. Les taux de TBG (+ thyroxin binding globulin) étaient inchangés et on n'a observé en général aucune augmentation réciproque de la thyrotropine (+ thyroid stimulating hormone, TSH +). Rien n'indique que SEROQUEL induit un hypothyroïdisme cliniquement significatif. **5. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **5.1 Liste des excipients** *Noyau - **Enrobage *Povidone - **Hypermellose; **Dihydrate d'hydrogénéphosphate de calcium - **Macrogol 400; **Cellulose microcristalline - **Dioxyde de titane (E171); *Glycolate d'amidon sodique, type A - **Oxyde ferrique, jaune (E172) (comprimés 25 mg et 100 mg), **Oxyde ferrique, rouge (E172) (comprimés 25 mg); *Lactose monohydraté; *Stéarate de magnésium **5.2 Incompatibilités** Sans objet. **5.3 Nature et contenu de l'emballage** Flacon PE-HD et plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium Conditionnement : Flacons : SEROQUEL 300 mg : 60 comprimés Plaquettes thermoformées : *Valeur comprimé, **Contenu boîte, ***Plaquettes thermoformées : *Comprimés 25 mg **6 comprimés, *** 1 plaquette thermoformée de 6 comprimés ; **60 comprimés, ***6 plaquettes thermoformées de 10 comprimés emballage hospitalier (U.D.) *Comprimés 100 mg, 200 mg et 300 mg **60 comprimés, ***6 plaquettes thermoformées de 10 comprimés ; **60 comprimés, ***6 plaquettes thermoformées de 10 comprimés emballage hospitalier (U.D.) **5.4 Instructions pour l'utilisation et la manipulation** Pas d'exigences particulières. **6. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** NV AstraZeneca SA Egide Van Ophem B-1180 Bruxelles **7. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SEROQUEL 25 mg, comprimés pelliculés 624 S 309 F 3 ; SEROQUEL 100 mg, comprimés pelliculés 624 S 310 F 3 ; SEROQUEL 200 mg, comprimés pelliculés 624 S 311 F 3 ; SEROQUEL 300 mg, comprimés pelliculés 624 S 356 F 3 **8. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** A. Date de première autorisation : SEROQUEL 25 mg, comprimés pelliculés 07/02/2000 SEROQUEL 100 mg, comprimés pelliculés 07/02/2000 ; SEROQUEL 200 mg, comprimés pelliculés 07/02/2000 SEROQUEL 300 mg, comprimés pelliculés 15/10/2001 B. Date de renouvellement de l'autorisation : SEROQUEL 25 mg, comprimés pelliculés 08/09/2009 ; SEROQUEL 100 mg, comprimés pelliculés 08/09/2009 ; SEROQUEL 200 mg, comprimés pelliculés 08/09/2009 ; SEROQUEL 300 mg, comprimés pelliculés 08/09/2009 **10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR/APPROBATION DE LA NOTICE** A Date de dernière mise à jour du RCP : novembre 2005. B Date de l'approbation du RCP : 13 mars 2006.

DENOMINATION DU MEDICAMENT EFEXOR-EXEL 37,5 mg gélules à libération prolongée à 37,5 mg de venlafaxine. EFEXOR-EXEL 75 mg gélules à libération prolongée à 75 mg de venlafaxine. EFEXOR-EXEL 150 mg gélules à libération prolongée à 150 mg de venlafaxine. **INDICATIONS** : EFEXOR-EXEL est indiqué dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (DSM-IV) ; dans le traitement de l'anxiété généralisée telle que définie par le DSM-IV ; pour le traitement de la phobie sociale (trouble anxieux social) ; pour le traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : EFEXOR-EXEL est destiné à une administration orale. Il est recommandé de prendre EFEXOR-EXEL pendant les repas avec une quantité suffisante de liquide. Les gélules d'EFEXOR-EXEL ne doivent pas être fractionnées, écrasées, mâchées ou dissoutes dans de l'eau. **Posologie habituelle** : EFEXOR-EXEL est à prendre une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours, le matin ou le soir, pendant le repas. La dose recommandée est basée sur les résultats d'études cliniques. **Dépression** : La dose habituelle recommandée est de 75 mg EFEXOR-EXEL une fois par jour. Si, après 2 semaines de traitement, l'effet thérapeutique obtenu n'est pas suffisant, la posologie peut être portée à 150 mg une fois par jour. Le cas échéant, la dose peut encore être augmentée jusqu'à 225 mg une fois par jour chez les patients souffrant de dépression modérée et 375 mg/jour en cas de dépression sévère. Les augmentations de dose doivent se faire à intervalles d'environ 2 semaines ou plus. Dans les études cliniques, à la posologie de 75 mg, une activité antidépressive était observée après 2 semaines de traitement. **Anxiété généralisée** : La dose habituelle recommandée est de 75 mg EFEXOR-EXEL une fois par jour. Les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg/jour peuvent tirer bénéfice d'augmentations de dose jusqu'à un maximum de 225 mg une fois par jour. Les augmentations de dose doivent se faire à intervalles d'environ 2 semaines ou plus. Dans les études cliniques, à la posologie de 75 mg, une activité anxiolytique était observée après 1 semaine de traitement. **Phobie sociale** : La dose habituelle recommandée est de 75 mg EFEXOR-EXEL une fois par jour. Les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg/jour après 4 semaines de traitement peuvent tirer bénéfice d'augmentations de dose jusqu'à un maximum de 225 mg une fois par jour. Les augmentations de dose doivent se faire en fonction de la réponse clinique à intervalles de minimum 2 semaines. Dans le cadre du traitement d'entretien, il faut envisager une diminution de la dose pour toute dose supérieure à 75 mg. **Trouble panique** : La dose recommandée est de 75 mg EFEXOR-EXEL une fois par jour. Le traitement doit être initié avec une dose de 37,5 mg EFEXOR-EXEL une fois par jour pendant les 4 à 7 premiers jours. La dose doit ensuite être augmentée jusqu'à 75 mg une fois par jour. Les patients ne répondant pas à la dose de 75 mg/jour peuvent tirer bénéfice d'augmentations de dose jusqu'à un maximum de 225 mg une fois par jour. Les augmentations de dose d'EFEXOR-EXEL peuvent se faire par paliers de 75 mg par jour à intervalles d'environ 2 semaines ou plus, mais pas de moins de 4 jours. **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, les doses de venlafaxine doivent être réduites. En cas de vitesse de filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min., la posologie doit être réduite de 50%. La dose quotidienne de venlafaxine doit être réduite de moitié chez les patients hémodialysés. L'administration doit être postposée jusqu'à la fin de la session de dialyse. Chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction hépatique, la dose quotidienne totale sera également réduite de moitié. Une réduction plus importante de la posologie doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique sévère. **Patients âgés** : Chez les patients âgés, aucune réduction de la dose habituelle ne doit être envisagée uniquement en raison de l'âge. Néanmoins, comme pour tous les antidépresseurs, il est recommandé d'être prudent chez ces patients, en particulier en cas d'augmentation de la posologie. **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans** : EFEXOR-EXEL ne doit pas être utilisé pour traiter des enfants et des adolescents de moins de 18 ans. L'efficacité de la venlafaxine n'ayant pas été établie chez les patients de moins de 18 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez cette catégorie de patients. (Voir rubrique "Effets indésirables"). **Traitement d'entretien/Poursuite/Prolongation du traitement** : L'utilité d'un traitement prolongé par EFEXOR-EXEL doit être réévaluée périodiquement pour chaque patient. Il est généralement admis que les épisodes aigus de dépression majeure exigent un traitement pharmacologique de plusieurs mois. La dose de maintien sera adaptée individuellement. Les patients avec une anxiété généralisée, une phobie sociale ou un trouble panique souffrent souvent pendant de nombreuses années de leur pathologie et nécessitent généralement un traitement à long terme. La venlafaxine s'est avérée efficace lors de traitements prolongés (jusqu'à 12 mois dans le traitement de la dépression et jusqu'à 6 mois dans le traitement de l'anxiété généralisée, de la phobie sociale et du trouble panique). **Arrêt du traitement** : Si le traitement par EFEXOR-EXEL dure plus d'une semaine et s'il doit être interrompu, il est habituellement recommandé de réduire progressivement la dose afin de réduire le risque de symptômes de sevrage. Si le traitement dure depuis 6 semaines ou plus, la dose doit être réduite progressivement sur une période d'au moins 2 semaines. La période nécessaire à la diminution progressive de la dose dépend de la dose, de

Efexor-Exel® 37,5 mg : 6,83 €
Efexor-Exel® 75 mg : 36,39 €
Efexor-Exel® 150 mg : 58,00 €

EFEXOR-EXEL®

LE 1^{ER} SNRI S'ENGAGE À VOS CÔTÉS

la durée du traitement et du patient individuel. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la venlafaxine ou tout autre composant d'EFEXOR-EXEL ; Utilisation simultanée d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt du traitement par venlafaxine avant d'instaurer un IMAO. **EFFETS INDÉSIRABLES** : L'incidence de la majorité des effets indésirables est dose-dépendante. En général, leur intensité et leur fréquence diminuent avec la poursuite du traitement. La fréquence des effets indésirables est définie de façon suivante : *fréquent* : $\geq 1\%$, *peu fréquent* : $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$, *rare* : $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$, *très rare* : $< 0,01\%$. Les effets indésirables pouvant survenir pendant un traitement avec EFEXOR-EXEL sont : **Troubles du sang et du système lymphatique** : *peu fréquent* : ecchymoses, saignement des muqueuses ; *rare* : thrombocytopénie, augmentation du temps de saignement, hémorragies (y compris hémorragies cérébrales) ; *très rare* : dyscrasies sanguines (y compris agranulocytose, anémie aplasique, neutropénie et pancytopenie). **Troubles du système immunitaire** : *très rare* : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : *fréquent* : augmentation du cholestérol sérique (en particulier lors d'une administration prolongée), anorexie ou augmentation de l'appétit, perte de poids ; *peu fréquent* : hyponatrémie, prise de poids ; *rare* : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) ; *très rare* : pancréatite, augmentation de la prolactine. **Troubles psychiatriques** : *fréquent* : nervosité, anxiété, rêves anormaux, troubles du cours de la pensée, diminution de la libido ; *peu fréquent* : agitation, apathie, hallucinations, syndrome de sevrage ; *rare* : réactions maniaques ; *très rare* : délire. **Troubles du système nerveux** : *fréquent* : vertiges, céphalées, troubles du sommeil (y compris insomnie), paresthésie, sédation, somnolence, tremblements, augmentation du tonus musculaire ; *peu fréquent* : mouvements anormaux (myoclonie) ; *rare* : acathésies, convulsions, syndrome neuroleptique malin (hyperpyrexie, rigidité musculaire, coma), syndrome sérotoninergique ; *très rare* : réactions extrapyramidales (y compris dystonie et dyskésie), dyskésie tardive. **Troubles oculaires** : *fréquent* : troubles de l'accommodation, mydriase, troubles visuels ; *très rare* : augmentation de la pression intraoculaire, glaucome à angle fermé. **Troubles des oreilles et du labyrinthe** : *peu fréquent* : acouphène. **Troubles cardiaques et vasculaires** : *fréquent* : vasodilatation (bouffées de chaleur, rougeur), hypertension, palpitations ; *peu fréquent* : douleurs précordiales, modifications de l'électrocardiogramme (rares modifications cliniquement significatives des intervalles PR, QRS ou QTc), arythmies, hypotension, hypotension orthostatique, syncope, tachycardie ; *rare* : décompensation cardiaque, bloc de branche ; *très rare* : allongement QT, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (y compris torsade de pointes). Une augmentation dose-dépendante de la tension artérielle a été rapportée chez 1,7% des patients traités par venlafaxine. Cette augmentation peut atteindre 4 mmHg après 4 semaines ou 7 mmHg après 6 semaines de traitement chez des patients prenant 300 à 375 mg par jour. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : *fréquent* : bâillements ; *très rare* : éosinophilie pulmonaire ; fréquence non déterminée : pharyngite, rhinite, sinusite. **Troubles gastro-intestinaux** : *fréquent* : nausées, vomissements, sécheresse buccale, constipation, flatulence, dyspepsie ; *peu fréquent* : diarrhée, bruxisme, altération du goût. **Troubles hépto-biliaires** : *peu fréquent* : tests de fonction hépatique anormaux ; *rare* : hépatite. **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : *peu fréquent* : rash, alopecie ; *très rare* : prurit, urticaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson. **Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os** : *très rare* : rhabdomyolyse. **Troubles rénaux et urinaires** : *fréquent* : polyurie, troubles de la miction (généralement retard de la miction) ; *peu fréquent* : rétention urinaire. **Troubles du système reproducteur et des seins** : *fréquent* : troubles de l'éjaculation/de l'orgasme (chez l'homme), anorgasmie, troubles de l'érection, dysménorrhée ; *peu fréquent* : troubles de l'orgasme (chez la femme), ménorragie. **Troubles généraux et affections au site d'administration** : *fréquent* : transpiration profuse (y compris sueurs nocturnes), asthénie/fatigue, syndrome grippal ; *peu fréquent* : réaction de photosensibilité. Bien que ces effets indésirables soient apparus pendant le traitement par la venlafaxine, pour certains d'entre eux, le lien causal n'est pas clairement établi. **Symptômes de discontinuation** : Un arrêt soudain ou une diminution progressive ou non de la venlafaxine à des doses diverses sont associés à l'apparition de nouveaux symptômes : anxiété, agitation, confusion, étourdissements, vertiges, convulsions, céphalées, acouphène, hypomanie, nervosité, paresthésies, insomnie ou autres troubles du sommeil, somnolence, fatigue, transpiration, sécheresse buccale, anorexie, diarrhée, nausées et vomissements. La fréquence de ces symptômes augmente avec l'augmentation des doses et de la durée du traitement. Lorsqu'ils surviennent, ils sont généralement peu graves et spontanément résolutifs, mais ont persisté pendant plusieurs semaines chez quelques patients. **Patients pédiatriques** : En général, le profil des effets indésirables de la venlafaxine (dans les études cliniques placebo-contrôlées) chez les enfants et les adolescents (entre 6 et 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, une diminution de l'appétit, une perte de poids, une augmentation de la pression sanguine et une augmentation du cholestérol sérique ont été observées. Dans des essais cliniques pédiatriques, il y avait un nombre accru de cas d'hostilité et, particulièrement dans la dépression majeure, d'événements indésirables apparentés au suicide, tels que les idées suicidaires et l'automotulion. Les effets indésirables suivants ont également été observés chez les patients pédiatriques : douleurs abdominales, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgie. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Wyeth Pharmaceuticals S.A./N.V. - rue du Bosquet 15 - 1348 Louvain-la-Neuve. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : 428 IS 263 F5 / 276 S 822 F5 (37,5 mg) - 428 IS 227 F5 / 276 S 820 F5 (75 mg) - 428 IS 228 F5 / 276 S 821 F5 (150 mg). **DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE** : 2 août 2007

Wyeth®
www.wyeth.be