

- Editorial

- A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice

- La double affiliation du psycho-oncologue : entre cancérologie et psychiatrie de liaison

- Prévalences psychiatriques de patients internés dans les hôpitaux psychiatriques belges francophones

- Les effets secondaires de l'interféron-alpha dans le traitement de l'hépatite C

- De la nécessaire révision des concepts psychanalytiques à la lumière des traumas du XX^{ème} siècle (guerres, génocides, etc.)

- Lorsque Jung parle du «privilège de ceux qui sont possédés»





Bon marché et bon pour votre profil

37,5mg x 7 gélules à lib. prol. * € 6,83
 75mg x 28 gélules à lib. prol. € 21,24
 75mg x 56 gélules à lib. prol. € 30,59
 75mg x 98 gélules à lib. prol. € 48,69
 150mg x 28 gélules à lib. prol. € 33,44
 150mg x 56 gélules à lib. prol. € 49,61
 150mg x 98 gélules à lib. prol. € 81,69

* Non remboursé

EFEXOR-EXEL®



1.DENOMINATION DU MEDICAMENT: Efexor-Exel 37.5 mg gélule à libération prolongée ;Efexor-Exel 75 mg gélule à libération prolongée;Efexor-Exel 150 mg gélule à libération prolongée.**2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.3. **3.FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0.4. **1. Indications thérapeutiques:** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxieux généralisé. Traitement du trouble anxieux social (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **2. Posologie et mode d'administration:** **Épisodes dépressifs majeurs:** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble Anxieux généralisé:** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble Anxieux social (Phobie sociale):** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettraient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble panique:** Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés:** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans:** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique:** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50 % doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50 % de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale:** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50 %. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine:** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. **Vie orale:** Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphères qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphères est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO réversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8. Effets indésirables:** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (1/10), fréquent (1/10, <1/10), peu fréquent (1/1000, <1/100), rare (1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Hématologique/ Lymphatique:** **Peu fréquent:** Ecchymoses, Hémorragie gastro-intestinale ; **Fréquence indéterminée:** Saignements muqueux, Allongement du temps de saignement, Thrombocytopenie, Dyscrasies, (incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie et pancytopenie). **Métabolique/ Nutritionnel:** **Fréquent:** Augmentation de la cholestérolémie, Perte de poids ; **Peu fréquent:** Prise de poids ; **Fréquence indéterminée:** Anomalie du bilan hépatique, Hyponatrémie, Hépatite, Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), Augmentation de la prolactine. **Nerveux:** **Très fréquent:** Sécheresse buccale (10,0%), Céphalées (30,3%) ; **Fréquent:** Rêves anormaux, Diminution de la libido, Sensations vertigineuses, Augmentation du tonus musculaire (hypertonie), Insomnie, Nervosité, Parésie, Sédation, Tremblements, Confusion, Dépersonnalisation ; **Peu fréquent:** Apathie, Hallucinations, Myotonies, Agitation, Troubles de la coordination et de l'équilibre ; **Rare:** Akathisie/Agitation psychomotrice, Convulsions, Accès maniaque ; **Fréquence indéterminée:** Syndrome malin des neuroleptiques (SMN), Syndrome sérotoninergique, Délire, Réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinesies), Dyskinésie tardive, Idées et comportements suicidaires. **Vertiges, agressivité. Sensoriel:** **Fréquent:** Troubles de l'accommodation, Mydriase, Troubles visuels ; **Peu fréquent:** Sensation d'altération du goût, Acouphènes ; **Fréquence indéterminée:** Glaucome à angle fermé. **Cardiovasculaire:** **Fréquent:** Hypertension, Vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur / vasomotrices), Palpitations ; **Peu fréquent:** Hypotension orthostatique, Syncope, Tachycardie ; **Fréquence indéterminée:** Hypotension, Allongement du QT, Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes). **Respiratoire:** **Fréquent:** Bâillements ; **Fréquence indéterminée:** Éosinophilie pulmonaire. **Digestif:** **Très fréquent:** Nausées (20,0%) ; **Fréquent:** Perte d'appétit (anorexie), Constipation, Vomissements ; **Peu fréquent:** Bruxisme, Diarrhée ; **Fréquence indéterminée:** Pancréatite. **Cutané:** **Très fréquent:** Hyperhidration (incluant sueurs nocturnes) [12,2%] ; **Peu fréquent:** Eruption, Alopecie ; **Fréquence indéterminée:** Érythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Prurit, Urticaire. **Musculo-squelettique:** **Fréquence indéterminée:** Rhabdomyolyse. **Urologique:** **Fréquent:** Troubles de l'éjaculation/ de l'orgasme (hommes), Anorgasme, Trouble érectile (impuissance), Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Pollakiurie ; **Peu fréquent:** Trouble de l'orgasme (femmes), Rétention urinaire ; **Rare:** Incontinence urinaire. **Organisme dans son ensemble:** **Fréquent:** Asthénie (fatigue), Frissons ; **Peu fréquent:** Réaction de photosensibilité ; **Fréquence indéterminée:** Anaphylaxie. * Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées est de 30,3 % dans le groupe venlafaxine versus 31,3 % dans le groupe placebo. ** Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris parésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques:** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Pfizer SA-Boulevard de la Plaine 17-1050 Bruxelles. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : BE239337 ; Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée : BE196524 ; Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : BE196533. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002 ; Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **Date du dernier renouvellement:** 20/10/2009. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 08/2011.

Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
Arlette SEGHERS
Marc ANSSEAU
Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

Rédacteur en chef : William PITCHOT
Daniel SOUERY
Michel FLORIS
Eric CONSTANT
Charles KORNREICH

Comité Scientifique :

Per BECH (Hillrod)
Jean BERTRAND (Liège)
Pierre BLIER (Gainesville)
Louis BOTTE (Manage)
Michel CAZENAVE (Paris)
Paul COSYNS (Antwerp)
Vincent DUBOIS (Bruxelles)
Jean-Luc EVRARD (Charleroi)
Benjamin FISCHLER (Leuven)
Michel HANSENNE (Liège)
Jean-Yves HAYEZ (Bruxelles)
Pascal JANNE (Mt Godinne)
Lewis JUDD (San Diego)
Siegfried KASPER (Wien)
Rachel KLEIN (New York)
Olivier LE BON (Bruxelles)
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)
Luc STANER (Rouffac)
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)
Nicolas ZDANOWICZ (Mont-Godinne)



PSYCHIATRICA BELGICA

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

SOMMAIRE

Editorial . Les IMAO dans la dépression résistante ou le retour aux vieilles recettes W. Pitchot	3
A dry extract of <i>Passiflora incarnata</i> L. (Sedaxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice M. Anseau, L. Seidel, A. Crosset, Y. Dierckxsens, A. Albert	5
La double affiliation du psycho-oncologue : entre oncologie et psychiatrie de liaison D. Ogez, E. Zech, J-P. Machiels, A. Luts, Ph. de Timary	12
Prévalences psychiatriques de patients internés dans les hôpitaux psychiatriques belges francophones X. Saloppé, B. Thiry, Y. Caels, A. Davaux, J. Deloyer, J. Englebert, N. Jacob, A. Knott, I. Leroy, Th. Sculier, I. Senyoni, A. Seutin, P. Titeca, S. Verdicq, Th. H. Pham	20
Les effets secondaires de l'interféron-alpha dans le traitement de l'hépatite C M. Saussez, A. Luts, P. Starkel, Ph. de Timary	31
De la nécessaire révision des concepts psychanalytiques à la lumière des traumatismes du XX ^{ème} siècle (guerres, génocides, etc.) G. Haddad	41
Lorsque Jung parle du «privilège de ceux qui sont possédés» M. Cazenave	43

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA
paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2012 :
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. : Dr E. BRASSEUR, 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 : *PsycArt*

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: ABILIFY® 10mg comprimés, ABILIFY® 15mg comprimés, ABILIFY® 30mg comprimés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:**

Chaque comprimé de 10mg contient 10mg d'aripiprazole. Excipient: 62,18mg lactose par comprimé. Chaque comprimé de 15mg contient 15mg d'aripiprazole. Excipient: 57mg lactose par comprimé. Chaque comprimé de 30mg contient 30mg d'aripiprazole. Excipient: 186,54mg lactose par comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Smc. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Les comprimés de 10mg sont rectangulaires et roses, gravés "A 008" et "10" sur un côté. Les comprimés de 15mg sont ronds et jaunes, gravés "A-009" et "15" sur un côté. Les comprimés de 30mg sont ronds et roses, gravés "A-011" et "30" sur un côté. **4. DONNEES CLINIQUES: 4.1 Indications thérapeutiques:** ABILIFY® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. 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: Posologie: Adultes: Schizophrénie:** la posologie initiale recommandée d'ABILIFY® est de 10 ou 15mg/jour avec une posologie d'entretien de 15mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. ABILIFY® est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30mg. **Episodes maniaques:** la posologie initiale recommandée pour ABILIFY® est de 15mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30mg. **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 en monothérapie ou en association, 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. **Population pédiatrique:** La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée d'ABILIFY® est de 10mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2mg (en utilisant ABILIFY® solution buvable 1mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30mg. ABILIFY® est efficace entre 10 à 30mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10mg n'a pas été démontrée chez l'adolescent, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée. L'utilisation d'ABILIFY® n'est pas recommandée chez les patients de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes. **Irritabilité associée à un trouble autistique:** la tolérance et l'efficacité d'ABILIFY® chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 du Smc mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Insuffisants hépatiques:** aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les données disponibles ne permettent pas d'établir des recommandations. Cependant, la dose quotidienne chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. **Insuffisants rénaux:** aucune adaptation d'une insuffisance rénale. **Patients âgés:** schizophrénie et des troubles bipolaires de type I ont été étudiés. En raison d'une sensibilité plus grande doit être envisagée lorsque des raisons cliniques le nécessitent chez la femme par rapport à l'homme. **Requise chez les fumeurs** compte tenu du métabolisme. **Interactions:** lors de l'administration concomitante d'aripiprazole, la dose d'aripiprazole ou CYP2D6 est arrêté, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lorsque l'inducteur du CYP3A4 est mené à la posologie recommandée. **Mode d'administration:** comprimés. **4.3 Contre-indications:** cipiénts. **4.3 Effets indésirables:** Les effets indésirables rapportés plus fréquemment (≥ 1/100) que sous indésirables pouvant être cliniquement significatifs lisant la convention suivante: fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100); rare (≥ 1/10000 à < 1/1000); très rare (< 1/10000). **Affections psychiatriques: Fréquent:** agitation*. **Affections du système nerveux:** tremblement, étourdissement, somnolence, **Fréquent:** trouble de la vision. **Affections cardiaques vasculaires: Peu fréquent:** hypotension. **Fréquent:** dyspepsie, vomissements, nausées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Schizophrénie:** 52 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 14,8% chez les patients traités par l'olanzapine. **Episodes** - dans une étude clinique contrôlée à 12 semaines, de 23,5% chez les patients traités par aripiprazole. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, de 26,6% chez les patients traités par aripiprazole. **l'étude clinique contrôlée versus placebo long terme** l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 15,7% chez les patients traités par le placebo, l'incidence d'acathisie chez les patients 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrénie avec aripiprazole et de 3,0% avec placebo. **Dys-** contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent: spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes. Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques 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, dyskinesies tardives, convulsions, effets indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète). **Population pédiatrique:** Dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophréniques (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des effets suivants qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (≥ 1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés (≥ 1/100, < 1/10). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. L'analyse pooled d'une population d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de schizophrénie, exposée au produit sur des périodes allant jusqu'à 2 ans, révèle une incidence de prolactine plasmatique basse chez les filles (<3 ng/ml) et les garçons (<2 ng/ml) de 29,5% et 48,3%, respectivement. **Effets indésirables rapportés après la commercialisation:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces effets est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie. **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 endocrines:** hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique, hyperosmolaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie. **Affections psychiatriques:** agitation, nervosité, tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli. **Affections du système nerveux:** troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique. **Affections cardiaques:** allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexplicable, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie. **Affections vasculaires:** syncope, hypertension, évènement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** spasmes oropharyngés, spasme laryngé, pneumonie de déglutition. **Affections gastro-intestinales:** pancréatite, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée. **Affections hépatobiliaires:** icterus, 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 de la peau et du tissu sous-cutané:** rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** rhabdomyolyse, myalgie, raideur. **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales:** syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. **Affections du rein et des voies urinaires:** incontinence urinaire, rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein:** priapisme. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** trouble de la régulation de la température (par exemple hyperthermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. **Investigations:** augmentation de la Créatine Phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES: 6.1 Liste des excipients:** lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. Oxyde ferrique rouge (E172): ABILIFY® 10mg et 30mg. Oxyde ferrique jaune (E172): ABILIFY® 15mg. **7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, Hulton House, Highbridge Business Park, Oxford Road Uxbridge Middlesex UB8 1HU Royaume-Uni. Le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** ABILIFY® 10mg: EU/1/04/276/007. ABILIFY® 15mg: EU/1/04/276/012. ABILIFY® 30mg: EU/1/04/276/017. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 4 juin 2004. Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 22 septembre 2011. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament: <http://www.ema.europa.eu>

28 compr. x 10 mg 121,57 €

28 compr. x 15 mg 121,57 €

28 compr. x 30 mg 140,74 €



ABILIFY® est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus et pour les épisodes maniaques de degré modéré à sévère des troubles bipolaires de type I ainsi que pour la prévention d'un nouvel épisode maniaque chez les patients dont les épisodes maniaques ont répondu au traitement par ABILIFY®

Editorial

Les IMAO dans la dépression résistante ou le retour aux vieilles recettes

Dans la prise en charge des troubles de l'humeur, nous nous accordons assez bien sur l'importance d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, la guérison. Pourtant, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est assez bas, dépassant rarement les 35%. Un tel niveau d'échec avec les traitements antidépresseurs actuellement disponibles est généralement expliqué par les limites du modèle monoaminergique sur lequel a été basé le développement des antidépresseurs commercialisés au cours de ces 40 dernières années. La solution proposée pour remédier à la faiblesse des traitements antidépresseurs serait de développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépressive du futur seraient situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passerait ainsi par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépressive. De nouveaux traitements sont indispensables particulièrement pour les trop nombreux patients difficiles à traiter. Mais en attendant, le psychiatre pourrait faire preuve de plus d'optimisme et de détermination par rapport aux situations complexes et résistantes. Il pourrait aussi optimiser les traitements disponibles et pourquoi pas revenir aux vieilles recettes comme l'utilisation des inhibiteurs de la monoamine oxydase. N'est-ce pas dans « les vieilles marmites qu'on fait les meilleures soupes ? »

Les premiers antidépresseurs cliniquement actifs découverts à la fin des années 50 furent les IMAO. Sur base des études cliniques de l'époque, les IMAO sont bien souvent considérés comme moins efficaces que les tricycliques et réservés à la dépression atypique. Cette conclusion n'est absolument pas le reflet de l'impression clinique des psychiatres habitués à les utiliser depuis plus de 40 ans. Au contraire, les IMAO sont généralement considérés par les cliniciens comme les antidépresseurs les plus efficaces. Pourtant, aujourd'hui, ils sont très peu utilisés en clinique. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène. D'abord, nous disposons d'autres options thérapeutiques bien plus faciles à manier et qui ont progressivement relégué les IMAO à un rôle de figuration. Ensuite, les risques d'interactions alimentaires et médicamenteuses ont généré d'énormes craintes particulièrement auprès des jeunes psychiatres qui, par ailleurs, au cours de leur formation, n'ont généralement pas entendu parler de cette classe thérapeutique considérée comme dépassée. Enfin, la longue liste d'effets secondaires repris dans la notice des IMAO a clairement de quoi dissuader le psychiatre, mais aussi le patient, de toute tentative d'utilisation. Malgré ces obstacles, les IMAO ont tendance à être de retour. La littérature scientifique, notamment américaine, remet en avant leur intérêt et tente de les démystifier. Des IMAO comme la tranylcypromine, ou l'iproniazide sont disponibles dans des pays voisins du nôtre, mais bien souvent à des prix prohibitifs. En Belgique, nous ne disposons malheureusement que de la phénelzine (Nardelzine®), également commercialisée à un prix relativement élevé.

Les IMAO méritent d'être réhabilités en tant qu'outil thérapeutique dans notre lutte contre la dépression résistante.

William PITCHOT

Seroquel XR[®]

quetiapine

Comprimés à libération prolongée

AstraZeneca 

2532-12-2011

A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice

Marc Anseau⁽¹⁾, Laurence Seidel⁽²⁾, Anne Crosset⁽³⁾, Yvan Dierckxsens⁽³⁾, Adelin Albert⁽²⁾

The objective of the present study was to evaluate the efficacy of a dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) in patients consulting for anxiety in general practice. A total of 2928 patients were included by 219 general practitioners. Patients were evaluated at baseline and 2 weeks later using the Hamilton Anxiety Scale. Results showed a very significant improvement in anxiety scores, from 25.6 (SD = 8.3) at baseline visit to 15.4 (SD = 7.7) at follow up visit (-41%) ($p < 0.0001$). The Hamilton psychic and somatic subscores improved similarly. In addition, 15.6% of the patients could be considered in remission at visit 2 (Hamilton Anxiety Scale less than 7). These results demonstrate the interest of *Passiflora incarnata* as a first line treatment of anxiety symptoms.

Key words : Passiflora, Sedanxio, Anxiety.

1. Introduction

In Western countries, an increasing number of patients is suffering from anxiety disorders due to hectic modern life environment, professional and/or family stress, and also ageing. Up to a certain point, these problems can be handled by the patients themselves but, if they persist or deteriorate, they require medical advice and treatment. Besides recommendations for a alleviating daily stress, for a better life style, or even for psychological support, general practitioners (GP) will prescribe medications often to answer their patient's demands and concerns (Anseau, 2003).

During the past decades, many patients have been treated right away with benzodiazepines (BZD), drugs known to have a high efficacy but which may also entail serious side effects, interactions or contra-indications (Anseau, 1996). In particular, they can be responsible for drowsiness, memory difficulties, paradoxical reactions with acute aggressiveness or depressive symptoms. The most serious danger with benzodiazepines however is their potential for abuse and dependence. Therefore, the tendency today is to reduce the use of BZDs. Clearly a lot of patients suffering from tension, stress, insomnia or from mild to moderate anxiety do not need BZDs as a first intention treatment of their disorders. In this context, dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®), a plant-based medication, is traditionally used to treat anxiety problems of mild to moderate severity or sleep disturbances. Several studies have suggested the efficacy of *Passiflora* in anxiety disorders (Miyasaka et al., 2007). In particular, *Passiflora* showed similar efficacy as compared to oxazepam but significantly less impairment of job performances (Akhondzadeh et al., 2001). The evaluation of activity param-

eters of *passiflora* dry extract capsules according to a "star" model showed moderate activity on psychic anxiety, weak effect on somatic anxiety, very weak sedative/hypnotic effect, and an absence of muscle-relaxing and antiepileptic activity (Anseau, 2004). Large scale studies are however missing in order to define more precisely the anxiolytic activity of the compound.

Therefore, the present study was designed to assess the effect of *Passiflora* (Sedanxio®) as a first intention treatment in patients consulting their GP for anxiety disorders.

2. Material and methods

Study design

This is an open, multicentre, observational and not interventional study conducted in general practice in Belgium. A representative sample of GPs from all over the country was solicited to enrol 1-20 consecutive patients attending the practice for anxiety disorders and to whom a first intention treatment of 2 times daily 2 capsules containing 200 mg of dry extract of *Passiflora incarnata* L. (hydro alcoholic extract (60% V/V) (2:1) of the aerial parts of *Passiflora incarnata* L. Passionflower) was prescribed (visit 1). Patients were then seen 2-8 weeks later (visit 2) to assess treatment outcome and continuation.

Collected information

Age (years), gender, height (cm), weight (kg), smoking (> 10 cigarettes/day), alcohol (> 4 glasses/day) and number of concomitant drugs were recorded at visit 1 (baseline). BMI (kg/m²)

⁽¹⁾ Department of Psychiatry, University hospital, Liège, Belgium. ⁽²⁾ Department of Biostatistics, University of Liège, Liège, Belgium. ⁽³⁾ Tilman S.A., Baillonville, Belgium

was computed from weight and height. At visit 2, the duration of treatment, its continuation (no/yes), and the number of concomitant drugs were noted.

Assessment of anxiety was based on the Hamilton Anxiety Rating Scale (Hamilton, 1959) (HAM-A) which was filled out by the patients at both visits. The HAM-A consists of 14 items scored on a 5-point Likert scale (0 = not present, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = very severe) with a total score range of 0 – 56. It is generally agreed that a score <17 indicates mild severity, 18-24 mild to moderate severity, 25-30 moderate to severe, > 30 severe to very severe anxiety. Confirmed anxiety is often defined as HAM-A ≥ 20. The 14 items are, respectively, anxious mood, tension, fears, insomnia, intellectual, depressed mood, somatic (muscular), somatic (sensory), cardiovascular symptoms, respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, genitourinary symptoms, autonomic symptoms, and behaviour at interview.

Two subscores were calculated from the HAM-A: the psychic anxiety score (HAM-AP) equal to the sum of items 1-6 and 14, and the somatic anxiety score (HAM-AS) equal to the sum of items 7-13. Both subscores range in the interval 0-28.

Outcome measures

To assess the treatment efficacy, the primary outcome measure was defined as the proportion of patients in remission (HAM-A ≤ 7) at visit 2.

Secondary outcome measures included absolute or relative (%) change in HAM-A, HAM-AP, and HAM-AS scores between the two visits. Improvements of individual HAM-A items were also considered, improvement for a given item being defined as a visit 2 score strictly less than visit 1 score.

Study population

The study or intention-to-treat (ITT) population consisted of all patients enrolled by their GPs for anxiety problems and who attended both visits. A more restricted population was defined as all patients of the ITT population aged 18-75 years and with “confirmed” anxiety (HAM-A ≥ 20).

Statistical methods

Results were expressed as mean ± standard deviation (SD) for quantitative variables and scores, while frequency tables were used for categorical findings. For skewed distributions, the median was given together with the interquartile range (IQR). Mean values were compared by the Student t-test. McNemar test of symmetry was used to compare HAM-A item scores at the two visits.

The association between remission (primary outcome measure) and covariates was assessed by logistic regression. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals were calculated to measure the association between outcome and individual covariates. Multiple regression analysis was applied to analyse the relationship between a quantitative variable (e.g., change

in HAM-A score – secondary outcome measures) and a set of covariates. The quality of the regression was appraised by the multiple coefficient of determination (R²).

Before any calculations, outliers were detected and discarded from the analysis. A result was considered as an outlier if outside the interval Q₁ – 1.5 H and Q₃ + 1.5 H, where Q₁ and Q₃ are respectively the 25th and 75th percentiles (quartiles) of the sample distribution and H = Q₃ – Q₁, the H-spread.

Results were considered significant at the 5% critical level (p<0.05). Calculations were performed with the SAS (version 9.2 for Windows) and S-PLUS (version 7.1) statistical packages.

3. Results

A total of 219 GPs participated in the study. They enrolled 2,928 patients consulting for anxiety problems and seen at both visits (recruitment rate: 13.4 ± 6.9 patients/GP).

Demographic characteristics

The 2928 patients constituted the study population. Their characteristics are described in Table 1.

Table 1

Characteristics of the 2928 patients of the ITT population

Variable	Category	Mean ± SD or No. (%)
Age (years)		43.8 ± 17.2
Gender	Men	959 (33.2)
	Women	1933 (66.8)
Height (cm)		168.9 ± 8.51
Weight (kg)		70.0 ± 13.3
BMI (kg/m ²)		24.5 ± 4.22
Smoking	> 10 cig/day	860 (31.6)
Alcohol	> 4 glasses/day	416 (15.5)
Concomitant drugs*	Number	2.1 ± 1.3
	0	91 (7.0)
	1	536 (41.3)
	2	335 (25.8)
	3	188 (14.5)
	≥ 4	148 (11.4)
* Only available for 1298 patients		

Patients were on average 43.8 ± 17.2 years old (range: 11 – 96) and there was a clear majority of women (66.8%). The mean BMI was 24.5 ± 4.22 kg/m² (range: 10.5 – 66.4 kg/m²). The proportion of smokers and drinkers were 31.6% and 15.5%, respectively. The number of concomitant drugs was only known for 1298 (44.3%). Almost all patients (93 %) took another medication and had on average 2.1 ± 1.3 concomitant drugs.

Baseline anxiety status

The distributions of the 14 items of the HAM-A scale and of the total score and subscores at baseline are summarized in Table 2. It is seen that the most affected items (i.e., proportion of subjects with a score ≥ 2) were insomnia (87.5%), anxious mood (84.7%) and tension (82.8%). The least affected items were autonomic symptoms (53.3%), somatic sensory (51.6%) and genitourinary symptoms (31.0%). The distribution of the total HAM-A score depicted in Figure 1 appears to be fairly Gaussian with a mean value of 25.7 and a SD of 8.3, the median being 26.0. The proportion of patients with “confirmed” anxiety (HAM-A ≥ 20) was equal to 78.5%.

Table 2

Distribution of the 14 items of the HAM-A at baseline (n = 2928 patients)

Item	Mean \pm SD	Proportion (%) ≥ 2
1. Anxious mood	2.4 \pm 0.90	84.7
2. Tension	2.3 \pm 0.90	82.8
3. Fears	1.7 \pm 1.1	58.1
4. Insomnia	2.5 \pm 0.94	87.5
5. Intellectual	1.9 \pm 0.96	67.8
6. Depressed mood	1.9 \pm 1.0	64.9
7. Somatic (muscular)	1.9 \pm 1.0	65.4
8. Somatic (sensory)	1.5 \pm 1.0	51.6
9. Cardiovascular symptoms	1.8 \pm 0.98	63.9
10. Respiratory symptoms	1.6 \pm 1.0	55.2
11. Gastrointestinal symptoms	1.8 \pm 1.1	60.9
12. Genitourinary symptoms	1.0 \pm 1.0	31.0
13. Autonomic symptoms	1.6 \pm 1.0	53.3
14. Behaviour at interview	1.9 \pm 0.92	69.4
HAM-A total score	25.7 \pm 8.3	(range: 4 – 56)
HAM-AP score	14.6 \pm 4.4	(range: 0 – 28)
HAM-AS score	11.1 \pm 4.9	(range: 0 – 28)

Finally, it is worth mentioning that the HAM-A psychic score was on average about 3.1 points higher than the corresponding somatic score (14.6 \pm 4.4 for HAM-AP vs. 11.1 \pm 4.9 for HAM-AS), confirming the results of the items in Table 2.

Treatment characteristics

The median time interval between the two patient visits was 22 days (IQR: 15 – 30 days) and the median treatment duration with Sedanxio® was 4 weeks (IQR: 2 – 4 weeks). The mean number of tablets taken per day was 3.4 \pm 1.1 (range: 1 – 9), corresponding to a mean total dose of dry extract of *Passiflora incarnata* L. of 17,617 \pm 11,494 mg (Median 16,800 mg; IQR 11,200 – 22,400 mg). At visit 2, the treatment was pursued in 80.2% of the patients.

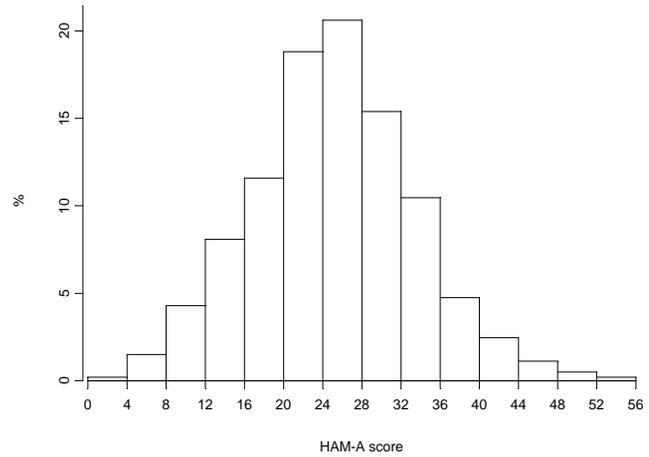


Figure 1
Distribution of the HAM-A score at baseline in 2928 patients

Treatment efficacy: primary outcome measure

The proportion of patients in remission (HAM-A ≤ 7) at visit 2 was equal to 15.6% (95% CI: 14.2 – 17.1%).

By logistic regression, it was found that remission was not affected by gender ($p=0.38$), smoking ($p=0.79$) and treatment duration ($p=0.47$). By contrast, remitters were significantly younger than non-remitters (37.6 \pm 16.4 vs. 44.9 \pm 17.0 years, $p<0.0001$), their BMI was slightly lower (23.8 \pm 4.0 vs. 24.5 \pm 4.2 kg/m², $p=0.0029$), they were less often drinkers (9.0 vs. 16.4%, $p=0.0006$), they had less often concomitant drugs (82.7 vs. 94.2%, $p<0.0001$), their HAM-A score at baseline was lower (16.7 \pm 6.8 vs. 27.3 \pm 7.4, $p<0.0001$), and they took less Sedanxio® tablets per day (3.2 \pm 1.2 vs. 3.4 \pm 1.1, $p<0.0001$).

When combining these factors into a multivariate logistic regression analysis, it turned out that only a low HAM-A score at baseline (OR = 1.26, 95% CI: 1.23 – 1.30) and a younger age (OR = 1.02, 95% CI: 1.01 – 1.03) were positively associated with remission.

Treatment efficacy: secondary outcome measures

The total HAM-A score at visit 2 was 15.4 \pm 7.7 (see Figure 2), thus yielding a highly significant ($p<0.0001$) decrease of 10.2 \pm 6.12 points from baseline. In terms of relative drop, the corresponding HAM-A change averaged 41 \pm 22% (see Table 3). Multiple regression analysis showed that the HAM-A decrease was significantly higher for elevated HAM-A baseline score ($p<0.0001$) and when treatment duration was longer ($p=0.030$). By contrast, it was significantly lower for older patients ($p=0.0010$) and higher treatment doses ($p=0.021$). The quality of the regression however was low ($R^2=0.19$).

As seen in Table 3, the Hamilton psychic (HAM-AP) and somatic (HAM-AS) subscores also improved significantly from base-

Table 3
Change in HAM-A score after treatment (n = 2928 patients)

Variable	N	Visit 1 Mean ± SD	Visit 2 Mean ± SD	Change Mean ± SD	p-value
HAM-A	2344	25.6 ± 8.3	15.4 ± 7.7	10.2 ± 6.1 (41 ± 22%)	<0.0001
HAM-AP	2373	14.5 ± 4.3	8.9 ± 4.3	5.7 ± 3.4 (40 ± 22%)	<0.0001
HAM-AS	2359	11.1 ± 4.9	6.5 ± 4.0	4.6 ± 3.5 (42 ± 30%)	<0.0001

line after treatment. The HAM-AP score dropped by 5.7 ± 3.4 points or by $40 \pm 22\%$ ($p < 0.0001$), and the HAM-AS score decreased by 4.6 ± 3.5 points or $42 \pm 30\%$ ($p < 0.0001$).

At visit 2, all individual items scores of the HAM-A dropped significantly from baseline ($p < 0.0001$). Table 4 displays for each item the mean ± SD values at visit 2, the proportion of subjects

who dropped by at least one point of the item scale, as well as the proportion of patients with an item score ≥ 2 . It is seen that for almost all items (except genitourinary symptoms), a majority of patients had at least a 1-point decrease when compared to baseline. McNemar test confirmed that there was a highly significant downward shift for all items ($p < 0.0001$).

When comparing the proportions of patients with an item score ≥ 2 at visit 2 with those at baseline (see Table 2), there was again a clear improvement in the percentages. For example, insomnia which affected 87.5% of the patients at baseline did affect only 46.6% of the patients at visit 2. Overall, this item was also the most markedly improved (74.6% with at least 1-point change), followed by anxious mood (72.3%) and tension (69.1%).

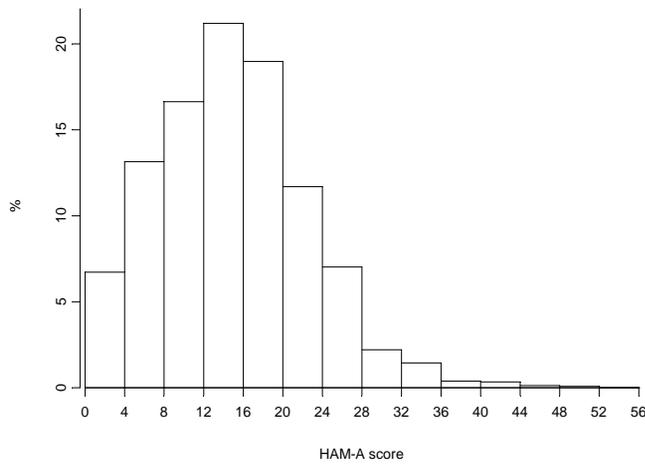


Figure 2
 Distribution of the HAM-A total score at visit 2 in 2928 patients

Restricted population

When restricting the ITT population to patients aged 18 – 75 years with a baseline HAM-A score ≥ 20 (confirmed anxiety), a subsample of 1745 (59.6%) subjects was obtained. The demographic characteristics of these subjects were very similar to those of the general population: age (43.4 ± 14.9 years), gender (66.9% female), BMI (24.5 ± 4.3 kg/m²), smoking (33%), alcohol (17.2%), and no. of concomitant drugs (1.9 ± 1.2). The total HAM-A score averaged 28.7 ± 6.4 , obviously slightly higher, and

Table 4
Characteristics of HAM-A individual items at visit 2

Item	Score at visit 2 (mean ± SD)*	Proportion (%) with 1-point change	Proportion (%) With Score ≥ 2
1. Anxious mood	1.5 ± 0.79	72.3	45.8
2. Tension	1.4 ± 0.80	69.1	43.6
3. Fears	1.1 ± 0.86	51.8	29.3
4. Insomnia	1.5 ± 0.88	74.6	46.6
5. Intellectual	1.1 ± 0.84	59.6	30.5
6. Depressed mood	1.2 ± 0.85	56.9	31.7
7. Somatic (muscular)	1.1 ± 0.85	61.0	29.2
8. Somatic (sensory)	0.9 ± 0.80	50.9	21.4
9. Cardiovascular symptoms	1.0 ± 0.80	61.5	25.2
10. Respiratory symptoms	0.9 ± 0.80	56.3	19.9
11. Gastrointestinal symptoms	1.0 ± 0.85	58.9	26.1
12. Genitourinary symptoms	0.6 ± 0.81	34.9	13.4
13. Autonomic symptoms	0.9 ± 0.79	54.8	21.1
14. Behaviour at interview	1.1 ± 0.79	66.4	27.3

* Significant drop from baseline for all items ($p < 0.0001$)

so were the HAM-AP and HAM-AS subscores, respectively, 15.9 ± 3.5 and 12.7 ± 4.0 . The median time interval between the two visits was 22 days (IQR: 15 - 29 days) and the median treatment duration was 4 weeks (IQR: 2 - 4 weeks). The mean number of medication tablets was 3.5 ± 1.1 (range: 1 - 9) corresponding to a total mean dose of $17,976 \pm 11,560$ mg (median 16,8 mg; IQR 11,200 - 22,400 mg) as in the total study population. At visit 2, the treatment was continued in 82.6% of the patients.

As far as the primary outcome measure was concerned, a total of 7.1% patients were found to be in remission (HAM-A ≤ 7). This is less than half of the proportion (15.6%) found in the general population, indicating that the treatment efficacy was lower when considering patients with moderate to severe or very severe anxiety (HAM-A ≥ 20).

For secondary outcome measures, as seen in Figure 3, a significant decrease was found between the two visits for the total HAM-A score ($40 \pm 20\%$; $p < 0.0001$). An improvement also occurred for the psychic HAM-AP subscore ($38 \pm 20\%$; $p < 0.0001$) and the somatic HAM-AS subscore ($41 \pm 26\%$; $p < 0.0001$). These findings were quite comparable to those obtained for the total population (see Table 3). Likewise, all 14 items of the HAM-A scale improved significantly after treatment ($p < 0.0001$), with special mention for insomnia, anxious mood, tension and behaviour at interview.

4. Discussion

The present study was designed to assess the efficacy of a first intention treatment with a dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio® capsules) in patients consulting their general prac-

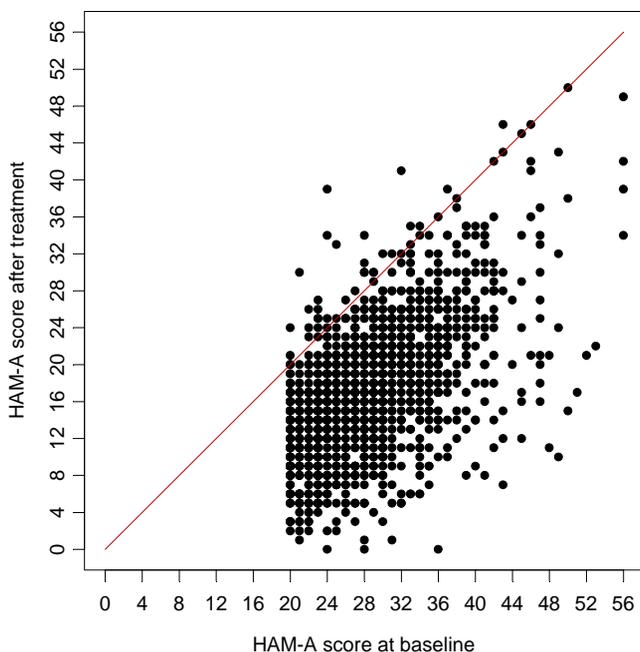


Figure 3 Improvement of the HAM-A total score from baseline after Sedanxio® treatment (n=1745 patients) with confirmed anxiety

tioners for anxiety disorders. The observational, non-intentional nature of the study necessarily induced a number of biases and limitations (e.g., no control group, lenient inclusion and exclusion criteria, lack of control on some managerial and clinical factors, absence of randomization, presence of spurious results), which were partly tempered by the large size of the population of patients enrolled and the use of robust statistical techniques to avoid outlying and highly influential observations. It has been evidenced that conclusions drawn from the entire patient population were very similar to those obtained from the restricted subgroup of 18 - 75 years old patients with confirmed anxiety (HAM-A ≥ 20).

The present study showed that two thirds of the patients consulting for anxiety disorders in general practice were women. Fifty percents of the patients were in the age range 30 - 56 years and with moderate to severe overweight (BMI ≥ 23.9 kg/m²). About one third was smokers and 15% were alcohol drinkers. Data about concomitant drugs were captured for less than half of the patients but revealed that 93% of them did take other medications. The demographic characteristics of the study patients seem to correspond pretty well with those of the population attending a GP visit for depressive and/or anxious symptoms. The anxiety profile of the patients as assessed by the HAM-A scale varied widely from mild to very severe cases. We found that a substantial proportion of the subjects enrolled (approximately 60%) had "confirmed" anxiety (HAM-A ≥ 20).

Despite the potential limitations of the study design, first intention treatment with a dry extract of *Passiflora incarnata* L. (capsules) demonstrated an overall remission rate of 15.6% for the general study population and of 7.1% for the subgroup of moderate to very severe anxiety patients. Likewise, total HAM-A score, HAM-AP and HAM-AS subscores, as well as all 14 individual items of the HAM-A significantly improved at visit 2 (treatment outcome) as compared to baseline. Insomnia, anxious mood and tension items were particularly reduced by the treatment.

The beneficial efficacy of Sedanxio® treatment of anxiety evidenced in this study has to be interpreted with caution since no control was made of other anxiolytics and antidepressant drugs taken by the patient (such as BZDs). Moreover, although the selection of patients was such that Sedanxio® was prescribed as first intention treatment, there is no guarantee that patients previously or currently treated with other drugs were not massively included in the study.

When analysing factors likely to affect the remission rate, it was found that patients with elevated HAM-A score at initiation of the treatment (baseline), i.e., highly anxious subjects, were less likely to remit than the others. This finding seems logical as it is not really expected that Sedanxio® treatment, even during a prolonged period of time, will cure patients with a long history and/or severity of anxiety. However, it was also observed that older patients did perform worse than younger ones in terms of remission. This observation deserves some attention since not all elderly patients exhibit a long history of anxiety disease.

Assessment of anxiety in older patients with the HAM-A scale may not be appropriate or sufficiently refined to assess severity.

When considering covariates potentially influencing the drop in HAM-A score and subscores after Sedanxio® treatment, it was found that the higher the HAM-A score at baseline, the more important the drop after treatment. The latter however was often not sufficient to reach remission. This observation is made in many studies on anxiety and depression. For patients with high baseline scores, the range of the potential decrease is wider than for patients with low baseline scores, because of the numerical score of the scale itself. Finally, age was confirmed to be negatively correlated with improvement of anxiety scores. Indeed, older subjects had more difficulties to bring their anxiety severity level down than younger patients.

In the present study, compliance to the treatment was not recorded. It is therefore difficult to assess its impact on the study results. Due to the large number of patients enrolled, the assumption can be made that a majority of them took the capsules regularly and respected the prescribed doses. Although dose related information was also subject to caution, no significant relationship was evidenced between dose prescribed and treatment effect on anxiety remission and severity. This may support the assumption that GPs administered the appropriate dose regimen to the patient's individual anxiety status.

The results of the present study support anxiolytic activity of Sedanxio®. They confirm several reports. In particular, a placebo-controlled study showed that in outpatient surgery, the administration of Sedanxio® as a premedication reduces anxiety without inducing sedation (Movafegh et al., 2008). Similarly, oral preoperative intake of Sedanxio® suppresses the increase in anxiety before spinal anaesthesia without changing psychomotor function test results, sedation level, or hemodynamics (Aslanar-gun et al., 2011). A recent systematic review of nutritional and

herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders showed improvement in symptomatology without the risk of serious site-effects (Lakhan & Vieira, 2010).

Sedanxio® could represent an interesting alternative for benzodiazepines. Indeed, Sedanxio® appears devoid of site-effects typical of benzodiazepines, in particular, sedation and memory disturbances (Ansseau and Sabbe, 2003).

In addition, the major limitation of benzodiazepines comes from their potential for abuse and dependence. In particular, they can be responsible for a withdrawal syndrome which can be of high severity with panic attacks, seizures, confusion, hyperesthesia. Sedanxio® appears devoid of such abuse and/or dependence potential.

In conclusion, the present Belgian open, observational, non-interventional study on patients consulting for anxiety problems in general practice has demonstrated a remission rate (HAM-A ≤ 7) of 7 – 15% and a highly significant reduction in HAM-A scores and subscores, as well as in individual item scores, after 2 – 4 weeks of first intention treatment with a dry extract of *Passiflora incarnata L.* (capsules). The total HAM-A score decreased by 41 % between the two visits. The most markedly items improved were insomnia followed by anxious mood and tension. At visit 2, the treatment was continued in 80.6% of the patients.

Despite the limitations of observational studies, the salient findings of this study add therapeutic evidence on the beneficial effects of Sedanxio® in the care management of anxiety in general practice.

Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un extrait sec de Passiflora incarnata L (Sedanxio®) chez des patients consultant leur médecin traitant pour de l'anxiété. Un total de 2928 patients ont été recrutés par 219 médecins généralistes. Les patients étaient évalués au début du traitement et 2 semaines plus tard avec l'échelle d'anxiété de Hamilton. Les résultats mettent en évidence une amélioration très significative dans les scores d'anxiété, de 25.6 (SD = 8.3) à la visite 1 à 15.4 (SD = 7.7) à la visite 2 (-41%) (p < 0.0001). Les sous-scores d'anxiété psychique et somatique de l'échelle de Hamilton se sont également améliorés. De plus, 15.6 % des patients pouvaient être considérés comme en rémission à la visite 2 (Echelle d'anxiété de Hamilton inférieure à 7). Ces résultats démontrent l'intérêt de la passiflore comme traitement de première ligne des symptômes anxieux.

Samenvatting

Het doel van deze studie bestond erin om de werkzaamheid van een droog extract van Passiflora incarnata L (Sedanxio®) te evalueren bij patiënten die een huisarts consulteren voor angst. In totaal werden 2928 patiënten gerekruteerd door 219 huisartsen. De patiënten werden in het begin van de behandeling en twee weken later geëvalueerd met de Hamilton angst schaal. De resultaten tonen een zeer significante verbetering van de angst score, van 25.6 (SD=8.3) bij het eerste bezoek naar 15.4 (SD= 7.7) bij het tweede bezoek (-41%) (p<0.0001). Zowel de score van de psychische angst als deze van de somatische angst zijn verbeterd. Daarenboven zijn al 15.6 % van de patiënten in remissie bij het tweede bezoek (Hamilton angstscore onder de 7). Deze resultaten tonen het belang van passiflora in de eerste lijnsbehandeling van de angst symptomen.

Références

- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M.** Passiflora in the treatment of generalized anxiety : a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J.Clin.Pharma.Ther*, 2001, 26, 363-367.
- Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU.** Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2011; 1.
- Ansseau M.** Les benzodiazepines. *Rev. Méd. Liège*, 1996, 51, 70-77.
- Ansseau M.** Evaluation of activity parameters of passionflower dry extract capsules according to a « star » model. *J. Pharm. Belg.*, 2004, 59, 97-98.
- Ansseau M; Sabbe B.** Les troubles anxieux. In Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Eds), *Manuel de Psychopharmacothérapie*, Academia Press, Gent, 2003, pp. 231-277.
- Hamilton M.** The assessment of anxiety states by rating. *Brit. J. Med. Psychol.*, 1959, 32, 50-55.
- Lakhan E, Vieira K.** Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: a systematic review. *Nutrition Journal* 2010, 9: 42.
- Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG.** Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, CD004518.
- Movafegh A., Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M.** Preoperative oral Passiflora incarnata reduces Anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study, *Anesth Analg* 2008; 106: 1728-1732.

Auteur correspondant :

Prof. Marc ANSSEAU

Department of Psychiatry, University Hospital
Liege, Belgium

La double affiliation du psycho-oncologue : entre cancérologie et psychiatrie de liaison

The psycho-oncologist double affiliation : between cancerology and liaison consultation psychiatry

Ogez David⁽¹⁾, Zech Emmanuelle⁽²⁾, Machiels Jean-Pascal⁽³⁾, Luts Alain⁽⁴⁾, de Timary Philippe⁽⁴⁾

The growing interest for the human perspective in oncology within general hospitals implies a transdisciplinary collaboration which deserves further examination of its interactions? How can the psychologist best contribute to this development? How should these specialists be integrated in oncology departments to support the human perspective in the treatment of cancer patients? With complete integration, could the psychologist be at risk of losing his or her specificities and independent authority? To answer these questions, we propose for psycho-oncologists to maintain a double affiliation to both oncology and psychiatrist departments that may allocate them a particular position within these departments. From that position, they will be able to both comment on the patient's psychological situation and provide answers and guidance to their fellow medical colleagues. We underline the importance of their affiliation to the psychiatry department, and support that persistent exchanges with psychologists and psychiatrists will help maintaining some distance with the oncology departments and from that specific place still be able to question the nature of the interaction with patients.

Key words : Humanisation, Oncology, Psycho-oncology, Liaison-consultation psychiatry, Multidisciplinary team.

Introduction

La psycho-oncologie qui se développe ces dernières années répond à la nécessité d'humanisation des soins en cancérologie en prenant notamment en compte les aspects psychologiques du patient cancéreux et de sa famille (Nardin, 2009). Elle étudie tant la question de l'annonce du diagnostic de cancer que les stratégies d'adaptations mises en œuvre par le malade pour s'en défendre (Dolbeault & al., 2007). Elle devient probablement une des plus importantes pratiques de psychologie médicale en milieu hospitalier. L'intérêt grandissant des pouvoirs publics et le nombre important de nouveaux cas de cancers ne sont pas étrangers à cet essor (Onkelinx, 2008).

La psycho-oncologie est une pratique de la psychologie clinique qui consiste à prendre en compte les dimensions psychologiques, psychiatriques, comportementales, familiales et sociales du patient (Razavi, 1994). Tout intervenant en cancérologie qui tient compte de ces dimensions fait donc de la psycho-oncologie. Toutefois, les intervenants psycho-sociaux et plus particulièrement les psychologues et les psychiatres, de par leurs formations et les outils qu'ils ont acquis, interviendront plus spécifiquement dans ce domaine.

A travers ce texte, nous souhaiterions faire part de notre réflexion quant à la prise en charge des patients cancéreux. Appartenant à un Centre du Cancer dans une clinique universitaire, les psycho-oncologues de notre institution sont également affiliés à l'unité fonctionnelle de psychiatrie de liaison. Cette

double affiliation nous conduit à nous questionner sur la nature et les conséquences de cette double affiliation. Quelle est la spécificité du psycho-oncologue par rapport à ses collègues psychologues de la santé ? Quels types de rapport entretient-il avec le service de psychiatrie et de cancérologie ? Quels sont les intérêts et les inconvénients d'une double affiliation ?

L'humanisation des soins en oncologie

Avant de définir les implications de cette double affiliation, nous souhaiterions apporter certaines nuances à propos de la démarche d'humanisation à l'hôpital général. L'idée n'est pas de faire une description exhaustive des processus d'humanisation des soins médicaux à l'hôpital, mais de définir ce que ce concept recouvre dans le cadre de l'hôpital d'aujourd'hui. Le terme d'humanisation des soins peut, *a priori*, sembler paradoxal, particulièrement quand les soins en eux-mêmes constituent par essence un rapport de l'humain à l'humain.

Humaniser les soins hospitaliers, c'est tout simplement les rendre humains (Gravel, 2005). Les soins palliatifs ont été à l'origine de toutes ces conceptions sur l'humanisation des soins en milieu hospitalier dans la mesure où, dans ces unités, l'humanité est confrontée à la mort et, dès lors, les soignants s'interrogent sur la manière de « rendre humaine la mort ». Ainsi, en France, les travaux de Marie de Hennezel (2003) et sa mission

¹. Psychologue, Centre du Cancer, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles. ². Psychologue, Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve. ³. Oncologue, Service d'Oncologie médicale, Centre du Cancer, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles. ⁴. Psychiatre, Secteur de Psychiatrie de Liaison, Service de Psychiatrie Adulte, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles.

auprès du Ministère de la Santé qui ont conduit à un rapport sur la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie en 2005, ont un impact important sur les soignants dans les hôpitaux généraux. Diverses associations ont, dès lors, vu le jour afin de revendiquer la formation des soignants et la transmission des techniques qui permettent de préserver cette humanité au cœur des soins médicaux.

Par ailleurs, il nous semble que les déficits de l'humanisation sont patents dans l'hôpital actuel, du fait de plusieurs phénomènes que nous allons tenter de développer ici : premièrement, la tendance toujours plus développée à l'hyper-spécialisation des disciplines médicales, deuxièmement les « rudesses » du cadre hospitalier et enfin, les contraintes que la société et ses exigences font peser sur l'hôpital.

Hyperspécialisation des disciplines médicales

La qualité des soins que reçoivent les patients ne dépend pas uniquement de la justesse des actes techniques qui lui sont prodigués. En effet, pour que le patient puisse accueillir sereinement ces actes parfois douloureux, il est nécessaire qu'il ait le sentiment d'être pris en charge de manière globale, que sa personne propre soit prise en compte dans ce processus de soins. Mais qu'est-ce qui est nécessaire pour cette prise en charge globale ? La médecine actuelle, par les progrès de la recherche, confie généralement à des spécialistes différents les actes techniques complexes que nécessite l'accompagnement optimal du patient. Si l'organisation des soins se borne à ces actes techniques, le patient rencontrera une multitude de spécialistes qui traiteront chacun d'un volet spécifique à son activité, mais qui ne traiteront pas avec la personne elle-même. Le travers de cette hyperspécialisation est donc une forme de déshumanisation des soins. Comme nous l'avons dit plus haut, la qualité des soins ne peut se résumer à la qualité des actes techniques, si ceux-ci sont effectués un à un, sans que des intervenants viennent relier entre eux ces différents actes et leur donner un sens par rapport à l'histoire de la maladie de ce patient, au moment où il les reçoit. L'être humain est doté d'un jugement et ne peut se contenter de subir les agressions des actes techniques, si d'une part, elles n'ont pas chacune un sens et si d'autre part, il n'a pas le sentiment qu'on a tenu compte de sa personne au moment où il les reçoit. A cette nécessaire tendance à l'hyperspécialisation qu'impliquent les progrès de la médecine doit donc répondre un effort aussi nécessaire de coordination et de communication entre les intervenants et une prise en compte du patient, de ses craintes, ses attentes et ses questions. Nous ne soignons pas une maladie mais bien un malade : la vision humaniste des services de soins de santé est de s'adresser à chaque personne dans sa globalité et non comme si l'on s'adressait à un organe défectueux.

Du côté des soignants, avec la spécialisation croissante des abords médicaux, les différents intervenants ont souvent tendance à se cantonner à leurs propres disciplines, adressant le patient à son confrère une fois que la question, qui lui est propre, a été élucidée. Si la logique de l'hyperspécialisation est

poussée à l'extrême, les aspects humains pourraient même être confiés à la seule intervention du psychiatre ou du psychologue. Pourtant, la question des vécus psychologiques et toute la question de la communication ne peuvent pas être les seuls apanages du psychologue ou du psychiatre, à qui le système médical pourrait confier cette mission, comme si elle pouvait être détachée du reste des soins. Cependant, cette tendance que nous rencontrons bien souvent à confier « aux psys » les questions psychologiques et de communication, ne traduit pas seulement un déficit de l'organisation des soins. En effet, les mécanismes de défenses de certains soignants face à une situation médicale critique et le manque de formation à la relation des soignants peuvent probablement expliquer l'évitement de ce dialogue qui devrait s'instaurer dans chaque consultation médicale. Ces insuffisances de l'implication de certains médecins dans « la question humaine » participent probablement à la tendance à l'hyperspécialisation, dont le corollaire est de confier la question humaine à des « spécialistes ».

Toutefois, les résultats d'une étude de Razavi (2005) sont édifiants quant à l'attente des patients cancéreux. Le chercheur a interrogé 382 personnes ayant reçu un diagnostic de cancer sur leurs attentes en termes de soutien psychologique. L'attente d'aide de leur médecin spécialiste représente 78,4 % des cas, devançant le soutien des proches (le conjoint, 68,2% ; les amis, 51,8% et les enfants, 51,3%). En ce qui concerne le psychologue et le psychiatre, seuls, respectivement, 14,1 % et 1,8 % de cette population y feraient appel. Ceci souligne bien que les patients ont une attente très importante envers les médecins qui s'occupent de leur cancer au moment du diagnostic en tout cas. Par ailleurs, il est possible que les *a priori* des patients concernant les professions de « psy » et leur résistance à un travail psychique puissent expliquer le peu d'engouement pour les disciplines « psy ». Ces chiffres illustrent l'importance de cette première ligne que représente le monde médical et, donc l'importance de la formation à la relation des médecins.

Cette tendance générale à l'hyperspécialisation du monde médical peut expliquer l'intérêt que nous portons au développement d'un modèle de soins transdisciplinaire. La transdisciplinarité doit être distinguée de la multidisciplinarité et de l'interdisciplinarité (Basarab, 1996). Dans une approche multidisciplinaire, chaque discipline traite ou soigne les symptômes propres à sa pratique en fonction de son expertise (Euller-Ziegler et al., 2001). La dimension globale du patient n'est pas prise en compte, celui-ci étant perçu comme une somme de difficultés qui, chacune, est abordée par une discipline particulière. Le multidisciplinaire ne réclame pas d'interactions entre les soignants. Dans une approche interdisciplinaire, il y a une concertation entre collègues, une reconnaissance mutuelle des compétences et une remise en question de son propre fonctionnement (Basarab, 1996). Dans ce cas de figure, l'objectif est commun : une prise en charge globale du patient, mais dans laquelle celui-ci ne participe pas aux concertations.

Le transdisciplinaire se définit comme proche de l'interdisciplinaire mais avec un estompement des disciplines, dans le sens

que les interactions sont nombreuses et que par ailleurs, les activités ne sont pas assumées de manière exclusive par les différentes spécialités (Basarab, 1996). Par exemple, un chirurgien pourra tout à fait assumer une partie de la dimension psy de la prise en charge par une attitude d'écoute et une invitation à la parole. Par ailleurs, le patient et son environnement seront partie prenante de la démarche de soin. L'accompagnement du patient n'est plus compris comme une chaîne composée de maillons successifs, mais dans un processus d'interactions permanentes entre les différents spécialistes, médicaux et paramédicaux, et par la participation active du patient lui-même. L'approche transdisciplinaire permet de pousser plus loin l'idée même d'humanisation puisqu'en plus de permettre une prise en charge globale, elle accompagne le patient tout en lui donnant une place d'acteur de ses soins. La notion de communication prend tout son sens lorsque l'on parle de transdisciplinaire.

Le cadre hospitalier

Dans la majorité des cas, lorsqu'un individu tombe malade, il n'y est pas préparé. Un temps d'intégration psychique de la maladie qui l'affecte lui est dès lors essentiel. En plus de la confrontation brutale à la maladie, il doit aussi se confronter à un cadre de soins qui ne lui est pas familier alors qu'il aurait besoin de se retrouver dans un cadre rassurant et simple. Ce n'est pas le cas du cadre hospitalier. Qu'y a-t-il de rassurant à se retrouver dans une unité de cancérologie où les concepts de mort et de douleur sont omniprésents ? Qu'y a-t-il de rassurant à se retrouver enfermé dans quelques mètres carrés, dans un lit, connecté à une perfusion à travers laquelle coule un produit que l'on redoute ? Qu'y a-t-il de rassurant à être dépendant d'autres personnes, que nous connaissons ou pas ?

La prise de conscience des difficultés du patient à s'adapter au contexte hospitalier jouera un rôle important dans l'humanisation des soins et fait depuis peu l'objet d'une réflexion des équipes d'oncologie. Ainsi, en oncologie, la mise en place de toute une série de soins non médicaux vient pallier aux manques de ce cadre trop abrupt : le passage d'une esthéticienne, des séances de massages, l'écoute de bénévoles en sont des exemples. Le psychologue proposera de toute évidence au patient un soutien qui sera complémentaire à ces écoutes médicale et non médicale. Son intervention aura cependant une spécificité qui sera développée ultérieurement.

Les contraintes de la société actuelle

Pris par les nécessités du fonctionnement de l'entreprise, l'hôpital semble fonctionner comme une fourmilière dans laquelle de nombreux corps de métiers s'agitent. Courir et accueillir de plus en plus de malades sont autant de facteurs qui vont à l'encontre du bien-être psychologique du patient. L'accroissement du nombre des malades atteints du cancer et de la complexité des soins médicaux oncologiques ne permet plus aux médecins de proposer un temps d'écoute suffisant, et ceci souvent malgré eux. De plus, face à l'augmentation du nombre de malades, la pénurie du personnel infirmier et médical devient un vrai problème de société. Même

si le politique est interpellé par cette question, les années de crise actuelles et l'enveloppe budgétaire stricte allouée aux soins de santé rendent difficile la recherche d'une réponse à ces carences. Toutefois, le plan national cancer qui a été mis en place en Belgique en 2008 est une réponse aux besoins de la société. Ce plan visait à engager des spécialistes de l'humain dans ces unités médicales, ce qui a permis de faire progresser l'humanisation des soins, malgré un contexte socio-économique défavorable.

Le psycho-oncologue

Un plan européen a été créé afin de permettre une avancée dans la lutte contre le cancer (Geissler, 2003). En Belgique, ce projet a vu le jour en 2008 et est constitué de quatre axes : (1) la prévention primaire du cancer, visant la réduction de l'exposition aux facteurs de risques ; (2) la prévention secondaire, sous la forme de dépistage et de traitements précoces du cancer ; (3) la prise en charge psycho-sociale du patient et de son entourage et (4) la recherche scientifique (Onkelinx, 2008).

Pour répondre à la nécessité d'humanisation des soins en cancérologie, l'axe trois de ce plan national a permis l'engagement de nombreux psychologues en oncologie. Le politique tient de ce fait compte du facteur humanisation, nécessaire à l'accompagnement des patients en souffrance.

En lien avec l'intérêt pour l'humanisation des soins en cancérologie, on s'interroge : Comment le psychologue peut-il aider un patient malade d'un cancer ? Quelle est sa spécificité par rapport aux autres soignants ?

Le psycho-oncologue a pour fonction notamment d'être attentif au parcours de vie du patient avant l'apparition de la maladie. En effet, le plus souvent, c'est parce que le patient a développé des fragilités dans son passé, qu'il risque d'avoir plus de difficultés à traverser certaines épreuves sensibles. De ce fait, une attitude de prévention permettrait d'identifier et de traiter les répercussions négatives que le diagnostic de cancer pourrait avoir sur le psychisme du patient (Saltel, 2002). En l'accompagnant au mieux, le psychologue va permettre au patient, dans la mesure du possible, de rester lui-même et conserver sa liberté de décision et ce, malgré la situation médicale.

Accompagner et soutenir

Accompagner et soutenir, c'est surtout permettre au patient de garder une place en tant que sujet et non "objet malade". En effet, dans l'univers hospitalier, la question du corps est centrale. C'est d'ailleurs pour soigner ce corps que le patient consulte les médecins somaticiens. Lors de l'annonce d'un cancer, le corps malade prend alors toute la place en délaissant la personne en tant qu'individu à part entière (Razavi, 2005). L'intervention "psy" a pour finalité de rendre au malade cette place de sujet. Nous ne parlons pas uniquement du corps et de la maladie mais également de l'histoire du patient. C'est en effet en se décentrant de la question du corps que le psy parviendra à maintenir de l'humanité dans les soins.

En se décentrant du corps en souffrance, nous pourrions identifier, à travers ce qui est dit, la manière dont le patient réagit de manière générale, dans la vie. Plus spécifiquement, cette attitude psychologique nous apprendra sa façon de gérer sa maladie. Nous développons depuis notre enfance des mécanismes de défense psychologique qui, dans certains cas, nous permettent de « faire face » à toutes sortes de situations. L'accompagnement psychologique consiste à aider le patient à développer et utiliser ses propres ressources afin de faire face à la maladie. En cancérologie, le « soutien psychologique » mobilise les ressources du patient et de son entourage afin qu'ils puissent trouver l'impulsion et l'énergie nécessaires pour favoriser l'adaptation à la maladie et à ses différentes répercussions dans la vie du sujet.

De la parole et de l'écoute ...

Les outils utilisés par le psycho-oncologue sont essentiellement la parole et l'écoute. La parole du patient est indispensable à une prise en charge transdisciplinaire dans la mesure où elle le positionne au centre du projet médical, lui permettant de s'exprimer. L'écoute psychologique, proche de ce que Sigmund Freud a appelé « l'attention flottante » permet d'entendre le discours latent du patient, ses craintes réelles. Il paraît de ce fait indispensable d'amener le patient à exprimer ses sentiments, ses difficultés, ses besoins. « S'exprimer » aide le patient à mobiliser ses propres ressources, à digérer psychiquement les difficultés rencontrées.

L'aptitude d'évaluation du psychologue est également essentielle dans une perspective psycho-oncologique. Il est en effet important d'explorer les mécanismes de défense mis en place par le patient et d'évaluer si ceux-ci lui permettent de faire face à la situation traumatique qu'est la maladie cancéreuse. Le déni est un mécanisme efficace en oncologie (Jadoulle, 2006). Il est important dans un premier temps pour le patient de « se défendre » contre un diagnostic de cancer pour entamer une prise en charge oncologique, cette dernière suscitant inévitablement des craintes. Toutefois, si ce déni s'avère persistant, il peut aller à l'encontre d'une compliance au traitement et mettre le patient en danger physiquement, en plus d'un éventuel risque de décompensation anxieuse ou dépressive majeure.

Du soutien au thérapeutique ...

Le soutien psychologique peut évoluer vers une relation psychothérapeutique qui soutient une élaboration psychique. A un moment particulier de sa vie, tout individu est confronté à un questionnement sur son identité, son passé, son avenir. L'annonce d'un diagnostic de cancer est un de ces moments clé de la vie d'une personne qui risque de changer sa perception du monde (Bacqué, 2000).

Bacqué (2000) développe le concept de « deuil de l'invulnérabilité ». « Le sentiment d'invulnérabilité est étroitement lié à l'impression d'être en bonne santé » (p. 131). Il est vrai, d'une part, que nous ne pensons jamais à la question de la santé tant que nous ne sommes pas malades et, que d'autre part, nous ne

pensons pas à la mort tant que celle-ci reste loin de notre réalité. Ainsi, cette rencontre avec le diagnostic de cancer, maladie régulièrement associée à « l'idée de mort », peut conduire les patients à entamer une prise en charge psychothérapeutique, le plus souvent à la fin des traitements, lors de leur rémission (Coyne et al., 2007). Ce travail peut aider à refermer des plaies et permettre à nouveau d'avancer vers la vie, dans une perspective de recherche de sens et de prise de conscience personnelle, après que le sentiment d'invulnérabilité ait été perdu.

Une double affiliation

Dans le but de permettre le respect de l'humanisation des soins, nous proposons un mode d'organisation de la prise en charge psychologique des patients cancéreux où le psycho-oncologue serait affilié d'une part, à la cancérologie et d'autre part à la psychiatrie.

Psychiatrie de liaison

L'unité de psychiatrie de liaison est une équipe constituée de psychiatres et de psychologues. Cette équipe est hiérarchiquement rattachée au service de psychiatrie. Si Zumbrennen (cité par Duverger et al, 2011) a défini en 1992 la psychiatrie de liaison comme étant « la partie de la psychiatrie qui s'occupe des troubles psychiatriques se manifestant chez les patients des autres disciplines médicales » (p. 11), son rôle a évolué au fil des temps. Concrètement, ses missions consistent à intégrer des unités médicales, à remettre des avis et à assumer les prises en charge. Le psychiatre de liaison rencontre essentiellement des patients ayant des difficultés d'ordres psychiatriques associées à des problèmes organiques. En parallèle, il propose également un accompagnement psychologique aux patients hospitalisés dans les différents services somatiques.

A.-S. Chocard et al. (2005) soulignent que l'intervenant de liaison a une fonction à trois niveaux : diagnostique, thérapeutique et pragmatique. En ce qui concerne la question du diagnostic, à travers son intervention, le psychiatre de liaison recherche l'affection psychiatrique du patient souffrant d'une maladie organique. Cette tâche est relativement complexe dans la mesure où les symptômes psychiatriques peuvent être confondus avec les manifestations des maladies organiques, ce qui donne lieu à des questions de diagnostics différentiels. Par exemple, un patient atteint d'une affection neurologique peut présenter une symptomatologie psychotique, sous la forme de délire ou d'hallucinations.

En ce qui concerne la part thérapeutique, celle-ci est claire lorsque le diagnostic psychiatrique est confirmé. Le psychiatre et le psychologue de liaison peuvent alors avoir une intervention thérapeutique, qui ne relèvera que de l'intervention du premier pour ce qui relève du traitement médicamenteux et des deux pour le traitement psychothérapeutique. Cependant, vu le temps que peut prendre une psychothérapie, le rôle des

psychiatres et psychologues de liaison sera souvent un travail de préparation à la psychothérapie, avec l'idée, la plupart du temps, de référer à des intervenants extérieurs pour une prise en charge psychothérapeutique. Ceci amène naturellement au troisième niveau, la fonction pragmatique de la psychiatrie de liaison, qui consiste à orienter le patient vers des structures de soins psychiatriques et/ou psychothérapeutiques adéquates. Les intervenants de liaison ont donc pour rôle de transférer le malade vers un service de psychiatrie hospitalier pour traiter une affection psychiatrique grave (par exemple, des idées suicidaires avec risque important de passage à l'acte auto-agressif), voire proposer une prise en charge psychothérapeutique ambulatoire avec l'idée d'une continuité par rapport à ce qui a été entamé lors de l'hospitalisation en unité somatique.

Outre cette activité clinique, les membres de l'équipe de psychiatrie de liaison ont également un rôle de formation et de supervision des équipes avec lesquelles ils travaillent. Cette activité est importante dans la mesure où elle vient soutenir de manière spécifique, par un regard propre à la fonction psychologique, cette fonction d'humanisation des soins, auprès des équipes soignantes.

Un double défi s'offre aux intervenants de psychiatrie de liaison. Ils doivent être capables de s'intégrer au sein des équipes somatiques, tout en maintenant leurs spécificités « psy ».

Le Centre du Cancer

Le Centre du Cancer des cliniques universitaires Saint-Luc de Bruxelles est un centre de prise en charge spécialisé des patients atteints d'un cancer. Le fait que ce centre est localisé dans un hôpital général, permettra aux malades de bénéficier d'une prise en charge globale, qui tiendra compte de tous les éléments intervenant dans son état de santé. Par exemple, lorsqu'un patient qui est traité pour un cancer, souffre par ailleurs de diabète, il sera suivi par les oncologues et les diabétologues.

La prise en charge au sein de ce centre est interdisciplinaire. Chaque groupe est spécialisé dans un type de cancer, dont chacun est constitué de spécialistes de diverses disciplines : oncologues, hématologues, radiothérapeutes, internistes, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et généticiens. Le cas de chaque patient est discuté de manière individuelle et spécifique lors de réunions multidisciplinaires.

Dans cette prise en charge globale, l'aspect humain est fondamental. Pour ce faire, le Centre du Cancer des cliniques universitaires Saint-Luc bénéficie, comme d'autres hôpitaux, de l'intervention de coordinateurs de soins en oncologie et de psychologues. Les coordinateurs de soins ont pour fonction d'accompagner le patient tout au long de son traitement. Il assure également la coordination entre les différents intervenants. Le psychologue quant à lui, n'interviendra qu'à partir de l'annonce du diagnostic de cancer.

Activités du psycho-oncologue auprès des patients souffrant d'un cancer

Prise en charge des troubles psychiatriques

Si le diagnostic de cancer n'est pas simple à entendre dans la mesure où, comme on vient de le souligner, il renvoie le patient à l'idée de perte, des mécanismes d'adaptation permettront cependant de trouver une réponse à la situation anxiogène liée à cette annonce. Toutefois, il est possible que, dans certains cas, l'appareil psychique ne parvienne pas à répondre à cet événement traumatique et que les patients développent ce qui est communément appelé des « troubles de l'adaptation ». Dans ce cas, il est souvent nécessaire qu'un suivi psychologique soit instauré afin de travailler sur ces failles défensives. Une collaboration avec un psychiatre de liaison peut alors s'avérer utile dans la mesure où divers troubles psychiatriques peuvent émerger en conséquence d'un système de défense psychique défaillant. Le psychiatre pourra alors s'interroger sur la nécessité ou non d'une aide médicamenteuse en complément du travail de soutien du psychologue.

Les patients cancéreux peuvent développer des épisodes de dépressions majeures. Si 6 % de la population normale aux Etats-Unis souffre de dépression selon l'OMS, de nombreuses études évoquent des chiffres édifiants sur les patients atteints d'un cancer (Hopwood & al., 2000). Selon une étude effectuée par A. Hall et al. (1999) auprès de 269 patientes atteintes d'un cancer du sein, 49,6 % étaient cliniquement anxieuses et 37,2 % présentaient une dépression majeure dans les trois premiers mois suivant le diagnostic. P. Hopwood et al. (2000), ont trouvé que, sur une population de 987 patients ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon, 33% de ceux-ci présentaient une dépression majeure. L. Fallowfield et al. (2001), ont également trouvé, que, sur 2297 patients souffrant d'un cancer, 36 % de ceux-ci souffraient d'anxiété clinique.

Il subsiste cependant une difficulté pour le diagnostic de la dépression et de l'anxiété en cancérologie. Les symptômes somatiques de la dépression que propose le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, le DSM IV-TR (APA, 2000), peuvent également être expliqués par la maladie et/ou les traitements oncologiques. En effet, par exemple, trois symptômes cardinaux de la dépression majeure, l'anhédonie, la fatigue et la perte d'appétit peuvent être la conséquence de la maladie cancéreuse ou des traitements qui sont utilisés pour la contrer. En ce qui concerne l'angoisse, il est nécessaire de différencier une angoisse pathologique d'une peur réactionnelle à un épisode effectivement difficile à gérer : par exemple, l'annonce d'un diagnostic de cancer ou de la nécessité d'une chimiothérapie.

Compte tenu de la prévalence élevée des troubles psychiatriques chez les sujets cancéreux et de leur diagnostic difficile, une prise en charge bi-focale psychologue - psychiatre est es-

sentielle. Ces deux champs d'activités sont principalement complémentaires : la prise en charge psychologique ou psychothérapeutique des patients présentant des troubles psychopathologiques n'est parfois possible que si un traitement médicamenteux est prescrit. En étant intégrés à l'équipe de psychiatrie de liaison, les psycho-oncologues participent activement aux réunions cliniques qui permettent des collaborations efficaces quant à la prise en charge intégrée du patient cancéreux.

Relais somaticiens- psychiatres

La double intégration centre du cancer – psychiatrie de liaison permet un relais important entre les somaticiens et les psychiatres. Les psychologues collaborent étroitement avec les psychiatres de liaison et peuvent ainsi jouer un rôle d'intermédiaire entre le demandeur somaticien et le psychiatre, favorisant alors l'intervention du psychiatre de liaison dans des unités où les psychologues sont intégrés. D'ailleurs, lorsque la demande d'avis psychiatrique est effectuée par le médecin de l'étage, un premier travail d'analyse de la demande sera fait par le psychologue pour ensuite être relayé à l'unité de psychiatrie de liaison. Ensuite, la démarche thérapeutique sera définie par le psychiatre et le psychologue avec la possibilité de poursuivre une prise en charge psychologique et un traitement médical psychiatrique au-delà de l'hospitalisation du patient. La double affiliation du psycho-oncologue permet donc aussi de venir soutenir la fonction pragmatique de l'intervention, telle que la décrivait A.-S. Chocard à propos de la psychiatrie de liaison.

Avantages et inconvénients d'une double affiliation

Avantages d'une double intégration

Le psycho-oncologue, qui travaille pour le centre du cancer et qui est intégré à une équipe interdisciplinaire peut plus aisément recevoir les demandes de suivi faites par ses collègues médecins ou paramédicaux. La majorité de ces demandes sont essentiellement effectuées lors de réunions pluridisciplinaires, ce qui permet de les étayer et donc de mieux organiser la prise en charge. Ce type d'organisation permet de mieux sélectionner les indications d'intervention des psychologues car elle évite qu'ils soient constamment appelés dans des unités en difficulté pour des demandes de prises en charges qui ne sont pas justifiées (par exemple, les pleurs d'un patient qui vient d'apprendre un diagnostic de cancer n'est pas en soi un motif d'intervention du psychologue). Par ailleurs, un élément essentiel de la prise en charge psychologique est que le patient soit prévenu par le médecin de la possibilité d'une consultation de soutien par le psychologue, tout en permettant au patient de la refuser et en lui laissant le temps de se situer par rapport à cette rencontre. En effet, il va de soi que si nous intervenons sans respecter ce « temps nécessaire », en ignorant les résistances du patient, la rencontre sera souvent impossible. En définitive, ce moment important proposé au patient n'aboutit que « parfois » à la rencontre avec le psychologue.

Le travail de « liaison » ou de remise d'un avis est défini comme étant principalement un échange succinct sur les aspects psychologiques qui posent question chez le patient. Ajoutons qu'il ne s'agit pas d'un compte-rendu exhaustif de l'entretien psychologique mais plutôt de la transmission d'informations susceptibles de favoriser la prise en charge médicale. Cette nécessité de restituer certains éléments de l'entretien psychologique à d'autres intervenants pose toutefois une question déontologique. Selon le code de déontologie, le psychologue, lorsqu'il est lié à une institution ne modifie pas ses devoirs professionnels, et en particulier ses obligations concernant le secret professionnel (Bourguignon, 2008). Le psychologue a, de ce fait, le droit de refuser de transmettre des informations recueillies lors des entretiens avec le patient. Cependant, le refus de toute transmission d'informations viendrait en opposition avec une autre règle déontologique qui est l'importance pour le psychologue de restituer certains éléments aux autres secteurs de soins pour remplir sa mission qui est de faire reconnaître et respecter la personne dans sa dimension psychique (Bourguignon, 2008). En milieu hospitalier, le psychologue doit transmettre certains éléments issus de sa pratique afin d'éclairer les autres soignants sur les enjeux psychiatriques et/ou psychologiques qui peuvent participer à la mise en place par le patient de certains comportements susceptibles d'interférer avec le déroulement des soins.

De ce fait, il est impératif que le psychologue de liaison trouve une manière propre de sélectionner certaines informations essentielles qu'il a pu recueillir lors des entretiens afin que leur transmission permette d'améliorer la prise en charge du patient. Indirectement, le psychologue favorise une meilleure compréhension du malade par les soignants qui pourront mieux appréhender des comportements nécessitant une adaptation des soins. L'objectif de cette démarche est donc de permettre aux soignants de prendre connaissance de certaines dimensions psychopathologiques de certains patients. Par exemple, une même manifestation d'agressivité présentée par un patient pourra, en fonction de l'éclairage donné par le psychologue être interprétée comme secondaire à un trouble de l'humeur, ou à un trouble de personnalité ou encore à un sentiment de rejet. Le refus de certains examens pourrait être compris comme secondaire à un trouble anxieux de type claustrophobie ou à un refus de soins, faute d'une explication suffisante à les faire accepter.

Le contexte de la pluridisciplinarité facilite le travail de liaison du psychologue qui est en partie intégré à l'équipe soignante. En effet, les réunions d'équipes sont des moments propices à ces échanges. Il faut toutefois signaler que les moments informels représentent la majorité des moments de liaison et sont souvent d'une grande richesse informative.

Inconvénients d'une double intégration

La double appartenance du psycho-oncologue a toutefois certains inconvénients. Tout d'abord, la neutralité dans la rencontre psychologue - patient, propre à la fonction psychologique peut

être menacée par l'intégration du psychologue à l'équipe. En effet, le regard du psychologue pourrait être influencé par la rencontre de l'équipe soignante et par les informations médicales et sociales qu'elle transmet. Au cours des entretiens cliniques, le psychologue sera attentif à conserver une neutralité bienveillante à l'égard du patient, en se démarquant du vécu de l'équipe.

Par ailleurs, le psycho-oncologue étant intégré à une équipe de soins, il ne lui est pas possible d'incarner une attitude de supervision, dont le rôle serait de soutenir l'équipe soignante face aux difficultés rencontrées dans les soins aux malades. En effet, l'émotion suscitée par une situation peut affecter le psychologue au même titre que les autres membres de l'équipe. S'il s'efforce d'être neutre dans les prises en charge cliniques, il ne peut pas soutenir une position de neutralité vis-à-vis d'une équipe à laquelle il appartient. Il sera donc souvent préférable, tant pour le psychologue que pour les autres soignants, de faire intervenir un superviseur extérieur lorsque le besoin s'en fait sentir.

Enfin, un dernier inconvénient réside dans le choix même du titre de « psycho-oncologue », qui apparaît comme trop spécialisé, là où nous voulons maintenir l'idée que le psychologue reste avant tout un spécialiste de l'humain. Même s'il peut être intéressant pour un psychologue qui travaille en oncologie d'avoir certaines connaissances dans le domaine, le risque est que les patients ne s'ouvrent à lui que pour des questions qui touchent à leur cancer, ne se sentant pas autorisés à s'ouvrir à propos d'autres champs qui n'y sont pas associés directement. Or, même dans ce domaine précis de la psychologie, la fonction du psychologue reste de soutenir une élaboration plus large, qui pourra parfois permettre au patient de prendre plus de distance par rapport à sa maladie, ou du moins de la vivre différemment. Tout comme il doit être attentif à rester relativement indépendant de l'équipe dans sa relation au patient, le psychologue devra rester attentif à ce que son savoir oncologique ne l'empêche pas d'entendre ce que le patient lui dit.

Conclusion

L'évolution des spécialisations médicales et paramédicales ainsi que les contraintes croissantes de l'hôpital général pourraient conduire à la déshumanisation des soins. S'il n'est pas possible ni souhaitable d'arrêter cette spécialisation et de ne pas tenir compte de cette évolution du monde hospitalier, les soignants s'interrogent sur la mise en place d'alternatives humanisant les soins au malade. Ce sont ces réalités médicales et sociales qui amènent les oncologues, les psychiatres et les psycho-oncologues à une réflexion en profondeur pour réinstaurer un moment de soins, dans laquelle le « psy » joue un rôle privilégié mais a aussi une place singulière.

Il est donc essentiel d'entretenir une part d'humanisation dans les services de cancérologie et de concevoir un cadre de travail spécifique à ce type de clinique. L'abord transdisciplinaire permet une approche particulièrement centrée sur le patient et non fragmentée, comme si le patient n'était qu'un objet passant de mains en mains jusqu'à l'éradication de la maladie qui l'a conduit à consulter.

Le psychologue en oncologie joue un rôle dans cette équipe et prend depuis peu une place importante à l'hôpital général. A travers le plan cancer mis en place à un niveau européen, les politiques ont compris l'importance de soins plus humains dans des maladies graves et mortelles. L'annonce d'un diagnostic de cancer peut constituer un traumatisme psychologique important, surtout chez les sujets les plus vulnérables.

Sur le plan psychologique, il semble important que les spécialistes de la santé, qu'ils soient médecins, infirmiers ou paramédicaux travaillent ensemble et avec le patient afin de l'aider à intégrer ce qui lui arrive. A un certain niveau, les psychologues et les psychiatres apportent leurs spécificités afin d'aider au mieux le malade du cancer. Une collaboration étroite entre ces spécialistes est indispensable.

Le psychologue en cancérologie doit, selon nous, être affilié tant à un centre du cancer qu'à un service de psychiatrie de liaison. Afin de permettre un travail plus complet et adéquat, cette complémentarité doit être clairement définie sur le terrain. Etre intervenant de psychiatrie de liaison est une tâche ardue. Ces spécialistes de la psyché sont souvent mal compris par leurs collègues spécialistes du corps, lorsqu'ils ne les rencontrent que de manière ponctuelle. Le psycho-oncologue, qui lui est affilié à l'unité somatique, joue un rôle essentiel pour permettre aux somaticiens de comprendre les implications psychologiques de certaines situations et peut, par ailleurs, servir de trait d'union entre le somaticien et le psychiatre, permettant une collaboration fructueuse dans un champ de la médecine où le corps et la « psyché » sont omniprésents.

En parallèle, une affiliation à un service de psychiatrie permet au psychologue d'éviter la sur-spécialisation psycho-médicale qui l'empêcherait de conserver une liberté de pensée, trop pris par les implications de la clinique oncologique. Cette affiliation permet une forme de retrait grâce aux échanges cliniques et théoriques, recul nécessaire à toute « clinique psy », qui doit se démarquer au moins un peu de la logique médicale. En résumé, il existe de nombreux avantages à une double affiliation, dont la principale est qu'elle est l'instrument sur lequel le psycho-oncologue s'appuie pour soutenir sa mission d'humanisation des soins en cancérologie.

Résumé

L'intérêt grandissant porté par les hôpitaux généraux au processus d'humanisation en cancérologie, qui implique une collaboration transdisciplinaire, nous a conduits à nous interroger sur les processus en jeu dans des interactions. Comment les psychologues peuvent-ils faire bénéficier au mieux les équipes de leur regard spécifique sur les situations des patients ? Comment réfléchir leur intégration dans les équipes d'oncologie, afin qu'ils puissent soutenir le processus d'humanisation ? Ne risquent-ils pas, dans une intégration trop complète aux équipes, de perdre leurs spécificités et de ne pas singulariser suffisamment leurs interventions ? Pour répondre à ces questions, nous proposons qu'ils continuent à maintenir une double affiliation, aux services oncologiques du centre anticancéreux et de psychiatrie. Spécialisés en cancérologie, il faut

qu'ils puissent intégrer ces équipes, mais en conservant une place singulière, à partir de laquelle ils pourront entretenir un questionnement sur les processus psychiques à l'œuvre chez les patients mais aussi interroger les réponses que les soignants y apportent. Dans le but de conserver le recul nécessaire pour entretenir ces questionnements, nous soutenons l'importance d'une affiliation des psychologues au service de psychiatrie où les échanges « psy » au sein d'un « autre lieu » leur permettront de se dégager par moments du projet soutenu par l'oncologie pour en interroger le fonctionnement.

Mots clés : Humanisation, Cancérologie, Psycho-oncologie, Psychiatrie de liaison, Equipe multidisciplinaire.

Références

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition. Text revision (DSM IV-TR). Washington ; 2000.

Bacqué, M.-F. Le deuil à vivre. Paris : Odile Jacob ; 2000.

Basarab, N. La transdisciplinarité, manifeste. Paris : Edition du Rocher ; 1996.

Bourguignon, O. Ethique et pratique psychologique. Paris : Mardaga ; 2008.

Chocard A.-S. et al. Quelles sont les qualités exigibles d'une équipe de psychiatrie de liaison. Annales Médico Psychologiques 2005 ; 163 : 691-696

Coyne, J. et al. Psychotherapy and survival in cancer : The conflict between hope and evidence. Psychological bulletin, 2007, 133(3) : 367-394.

De hennel, M. Mission : fin de vie et accompagnement. Rapport au ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. 2003

Dolbeault, S., Dauchy, S., Brédart, A., Consoli, S, M. La psycho-oncologie. Paris : John Libbey Eurotext ; 2007.

Duverger, Ph., Chocard, A.-S., Malka, J., Ninus, A. Psychopathologie en service de pédiatrie. Pédopsychiatrie de liaison. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2011.

Euler-Ziegler, L., Ziegler, G. Qu'est-ce qu'une approche multidisciplinaire ? Définition, cadre de soins, problématique. Revue du Rhumatisme, 2001 ; 68(2) : 126-130.

Frick, E. L'accompagnement des malades cancéreux. : un défi pour la psychothérapie, Etudes 2006(11) ; 55 : 485-495.

Fallowfield L. et al. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. British Journal of Cancer 2001 ; 84(8) : 1011-1015.

Geissler, M. European Cancer Plan Coalition 2003. Available from : URL : <http://www.ecpc-online.org/about-ecpc.html>

Gravel, Ch. Le défi du monde de la santé. Comment humaniser les soins et les organisations. Sainte-Foy : PUQ ; 2005.

Hall A., A'Hern R., Fallowfield L. Are we using appropriate self-report questionnaires for detecting anxiety and depression in women with early breast cancer? European Journal of Cancer 1999 ; 35(1) :79-85.

Hochmann, J. Histoire de la psychiatrie. Paris : PUF ; 2004.

Hopwood P, Stephens R. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. J Clin Oncol. 2000 ; 18(4) : 893-903.

Jadoulle, V. Le déni comme angle d'approche psychosomatique en cardiologie et en oncologie. Annales médico psychologiques 2006 ; 164 : 108-114.

Luxereau C. Psychiatrie en médecine : la confusion des langues. Champ psychosomatique 2001 ; 23 : 157-174.

Nardin, A. L'humanisation de l'hôpital : mode d'emploi. Paris : Broché ; 2009.

Onkelinx, L. Plan national cancer 2008. Available from : URL : http://www.ps.be/_iusr/32_actions_f.pdf

Razavi, D. Psycho-oncologie: le cancer, le malade et sa famille. Paris: Masson; 1994.

Razavi, D. Etude des besoins et de l'organisation du soutien psychosocial des patients atteints d'un cancer et de leurs proches. [Rapport]. Bruxelles : Université libre de Bruxelles.

Robert, P. Le petit Robert. Paris : Edition du nouveau littré, 2010.

Rogers, C. On becoming a person. A therapist's view of psychotherapy. London : Constable ; 1961.

Saltel, P. Psycho-oncologie : méthodes, outils. Cancer/Radiothérapie 2002 ; 6 : 207-213.

Auteur correspondant :

OGEZ David

Centre du Cancer
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles
Belgique
Tél : + 32 2 7642160
Courriel : david.ogez@uclouvain.be

Prévalences psychiatriques de patients internés dans les hôpitaux psychiatriques belges francophones ⁽¹⁾

Psychiatric disorder frequencies of interned patients in the French-speaking Belgian psychiatric hospitals

Saloppé Xavier, Thiry Benjamin, Caels Youri, Davaux Annick, Deloyer Jocelyn, Englebert Jérôme, Jacob Nathalie, Knott Aline, Leroy Ingrid, Sculier Thérèse, Senyoni Isaac, Seutin Alain, Titeca Pierre, Verdicq Sébastien, Pham Thierry H.

The study describes the psychiatric disorder frequencies of an important cohort of forensic patients inside the Social Defense System (n = 409) and of other psychiatric patients (n = 521) in the same hospitals. Data from the "Résumé Psychiatrique Minimum" from five French speaking psychiatric hospitals were gathered. We hence described DSM-IV axes characteristic of both group of patients. Only the principal diagnosis was retained. Compared to non forensic patients, the forensic patients have a lower education level, have less often an occupation, more often an axe 2 diagnosis, have more sexual disorders, have less disorders related to substances, more problems with justice and a longer hospitalization duration. These results suggest early adaptation problems leading to a long institutionalization among forensic patients. The interest and limits of the study are discussed.

Keywords: Psychiatric disorder frequencies, forensic patients, «Résumé Psychiatrique Minimum»

En Belgique, c'est peu après la première guerre mondiale que les premiers médecins des prisons constatèrent que de nombreux délinquants souffraient de maladies mentales. Ce constat fut à l'origine de la première loi de défense sociale à l'égard des anormaux et des délinquants d'habitude en 1930. Elle prévoyait que les *déments*, les *déséquilibrés*, les *débiles mentaux* et les *récidivistes* soient mis en *observation* psychiatrique afin d'y être traités dans des établissements spéciaux. Une nouvelle version en 1964 prévoyait que cette mesure d'internement ne soit levée qu'à condition de l'amélioration de l'état mental et de conditions de réadaptation sociale réunies, sans délai temporel précis. Cette loi avait pour but de distinguer les délinquants *normaux* des *anormaux*, nécessitant des soins. De nos jours, les délinquants belges, chez qui une pathologie psychiatrique est reconnue, ne sont pas condamnés à une peine de prison mais font l'objet d'une mesure d'internement prononcée par le tribunal. La plupart des internés attendent au sein des prisons, souvent en annexe psychiatrique, qu'une place se libère dans les Etablissements de Défense Sociale (EDS, qui sont des hôpitaux sécuritaires). Cette attente peut durer en moyenne deux ans en raison du fait que les EDS ne peuvent accepter qu'un

nombre limité de patients. Les patients internés peuvent, dès lors, se trouver dans quatre lieux : (a) l'annexe psychiatrique d'une prison, (b) un Etablissement de Défense Sociale, (c) une section spéciale d'hôpital psychiatrique, (d) un logement personnel. Le milieu de soins adapté est décidé pas une commission indépendante présidée par un magistrat : la *Commission de Défense Sociale*.

Les internés peuvent ensuite bénéficier d'une *libération à l'essai*, et quitter les sections psychiatriques sécuritaires ou l'EDS pour vivre à l'extérieur, par exemple chez eux ou dans une autre structure de soins.

Cosyns et al. (2007) dénombreaient 3306 internés en Belgique. Parmi ceux-ci, 848 (26%) séjournaient dans des établissements sécuritaires dépendant de la justice (y compris l'EDS de Paifve), 374 (11%) dans un Etablissement de Défense Sociale (à Tournai ou Mons), 401 (12%) dans des institutions psychiatriques, 138 (4%) dans des projets pilotes, et 1545 (47%) dans des homes, des appartements supervisés, ou à leur domicile.

Ces mêmes auteurs se sont intéressés aux internés séjournant dans des établissements dépendant de la justice et constataient

¹. Cette recherche a été réalisée avec le soutien du Ministère de la Région Wallonne, Santé Affaires Sociales et Egalité des Chances. Contact: Thierry.pham@crds.be. CRDS, 94, rue Despars. (7500) Tournai. Belgique (www.crds.be). GROUPE DE TRAVAIL CIRCUIT DE SOINS INTERNES (GTCSI) : Saloppé Xavier, Centre de Recherche en Défense Sociale, Tournai, Services psychiatriques, Hôpital Saint-Amand-les-Eaux, France. Thiry Benjamin, Service psychosocial, prison de Forest. Caels Youri, Plate-forme de concertation pour la santé mentale en Région de Bruxelles-Capitale. Davaux Annick, Hôpital psychiatrique Saint Martin, Dave. Deloyer Jocelyn, Hôpital psychiatrique Saint Martin, Dave. Englebert Jérôme, Etablissement de Défense Sociale, Paifve. Jacob Nathalie, Etablissement de Défense Sociale, Paifve. Knott Aline, Clinique psychiatrique, Vivalia La Clairière, Bertrix. Leroy Ingrid, C.R.P. Les Marronniers, Tournai. Sculier Thérèse, C.H.P. du Chêne aux Haies, Mons. Senyoni Isaac, Clinique psychiatrique, Vivalia La Clairière, Bertrix. Seutin Alain, Centre Hospitalier Jean Titeca A.S.B.L. (Schaerbeek). Titeca Pierre, Centre Hospitalier Jean Titeca A.S.B.L. (Schaerbeek). Verdicq Sébastien, Hôpital psychiatrique Saint Martin, Dave. Pham Thierry H., Centre de Recherche en Défense Sociale, Tournai.

qu'ils étaient majoritairement de sexe masculin (97%) et d'âge médian de 37,5 ans. Une comorbidité psychiatrique est notée pour 76% des internés. Les diagnostics principaux sont les troubles de la personnalité (29,6%), les troubles psychotiques (29%), le handicap mental (16,8%), les paraphilies (13,5%), la dépendance à des produits (7,4%), les troubles d'impulsivité (2%), et autres (1,7%). Des différences existent entre les internés francophones et les internés néerlandophones au niveau des diagnostics. Par exemple, les établissements de la justice comptent 41,7% de troubles de la personnalité en Flandre, et 11,6% en Wallonie et à Bruxelles. Le rapport est inversé concernant les troubles psychotiques : 16,9% en Flandre et 47,3% en Wallonie et à Bruxelles. Cosyns et al. (2007) expliquent ces différences par une politique différente des soins de santé psychiatrique dans chaque région du pays. En Flandre, il existe un circuit de soins « forensic » qui permet la prise en charge des patients psychotiques, notamment dans le réseau extra-pénitentiaire. Ce circuit de soins devrait idéalement être développé grâce à des collaborations étroites entre la justice et les hôpitaux psychiatriques.

Les données de l'étude de Cosyns et al. (2007), portant sur un large échantillon de patients, souffrent néanmoins d'un manque de clarté sur la manière dont les troubles ont été évalués et ne sont pas suffisamment mises en perspective par rapport aux données internationales. Toutes les études présentées ci-après portent sur des populations « forensics ». Pham et Saloppé (2010) ont analysé la prévalence des troubles mentaux et la comorbidité relative à l'axe I et II du DSM (American Psychiatric Association, 1980 ; 1994) en rapport avec l'échelle de psychopathie de Hare (2003) sur un échantillon de 84 patients internés dans le secteur de défense sociale du C.R.P. « Les Marronniers » à Tournai. Les troubles mentaux majeurs ont été évalués à l'aide du Diagnostic Interview Schedule, Screening Interview, DSM-III (Robins et al., 1987) et les troubles de la personnalité à l'aide du Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II Disorders (First et al., 1997). Les troubles mentaux majeurs sont très fréquents au sein de l'échantillon. Nonante-quatre pour cent des patients présentent au moins un trouble de l'axe I. Les troubles les plus représentés sont les troubles liés à un(e) abus/dépendance à l'alcool, 60,7%. Blackburn et al. (2003) obtenaient des taux de prévalence comparables avec 88% pour leur échantillon écossais et 62% pour leur échantillon anglais. Trente-trois pour cent des patients présentent, ou ont présenté, un trouble lié à une substance autre que l'alcool. La littérature internationale rapporte des taux compris entre 27% (Timmerman et Emmelkamp, 2001) et 62% (Blackburn et al., 2003 ; Hildebrand et de Ruiters, 2004). La prévalence des troubles anxieux au sein de l'échantillon, évaluée à 47%, est aussi marquée que dans les études anglaises (41%), écossaises (48%) (Blackburn et al., 2003) et hollandaises (41%) (Timmerman et Emmelkamp, 2001). Coid (2003) obtenait cependant un taux notablement inférieur avec 20%. La prévalence des troubles de l'humeur dans la littérature oscille entre 18% (Coid et al., 1999) et 51% (Timmerman et Emmelkamp, 2001). Au sein de l'échantillon, elle se situe dans la moyenne avec un taux de 44%. Quinze patients

(17,9%) présentent, ou ont présenté, un trouble psychotique, au cours de leur vie. Les taux de prévalence des troubles schizophréniques dans la littérature sont compris entre 3% (Timmerman et Emmelkamp, 2001) et 69% (Coid et al., 1999). La faible prévalence de ces troubles dans la recherche hollandaise peut se comprendre de par leur critère d'échantillonnage visant à exclure de l'étude tout patient en état de décompensation psychotique aiguë. Enfin, le trouble somatisation est notablement supérieur dans l'échantillon, avec 20,2%, aux données de la littérature qui situent la prévalence moyenne du trouble à 7% (Coid, 2003 ; Blackburn et al., 2003).

La comorbidité des troubles de l'axe I est très fréquente sur l'échantillon. En effet, 94% des patients évalués présentent au moins un trouble mental majeur et 67,8% présentent une comorbidité sur l'axe I. Le nombre moyen de diagnostics par sujet est de 2.8. Les principaux travaux dans le domaine révèlent une forte concurrence entre les troubles mentaux majeurs recensés chez des patients provenant d'un hôpital psychiatrique sécuritaire. Le nombre moyen de diagnostics par patient est compris entre 1.6 et 2.7 en fonction des études (Coid, 2003 ; Timmerman et Emmelkamp, 2001 ; Blackburn et al., 2003).

La prévalence des troubles de la personnalité est également très importante sur l'échantillon. Soixante patients (71,4%) présentent au moins un trouble de l'axe II sur l'ensemble de l'échantillon. Ce sont les troubles de la personnalité appartenant au cluster B (61,9%) qui sont les plus représentés. La prévalence des troubles de la personnalité en Défense Sociale est, dans l'ensemble, conforme aux données de la littérature internationale. En effet, 47,6% des patients présentent un trouble de la personnalité antisociale alors que les données de la littérature se situent entre 37 et 56% (Blackburn et al. 2003 ; Coid, 2003 ; Coid, 1999 ; de Ruiters et al., 2000 ; Hildebrand et de Ruiters, 2004, Timmerman et Emmelkamp, 2001). Vingt-cinq pour cent des internés du secteur de Défense sociale de Tournai présentent un trouble de la personnalité borderline alors que la prévalence de ce trouble se situe entre 25% et 35% dans la littérature (Coid, 1999, de Ruiters et al., 2000 ; Hildebrand et de Ruiters, 2004). Enfin, le trouble de la personnalité narcissique (17,9%) est légèrement moins fréquent dans l'échantillon que dans la littérature internationale qui situe sa prévalence entre 21% et 27,7% (Blackburn et al., 2003 ; Coid, 1999, de Ruiters, et al., 2000 ; Hildebrand et de Ruiters, 2004).

La comorbidité des troubles de l'axe II est très fréquente sur l'échantillon. Trente-six patients (42,9%) présentent une comorbidité sur l'axe II. Le nombre moyen de diagnostics par sujet est de 1.62. La comorbidité relative aux troubles de la personnalité se situe dans la limite inférieure des études internationales (étendue entre 1.6 et 3.6) (Blackburn et al., 2003 ; Coid, 2003 ; de Ruiters et al., 2000 ; Hildebrand et de Ruiters, 2004 ; Timmerman et Emmelkamp, 2001).

Concernant la comorbidité entre l'axe I et II relatif au DSM (American Psychiatric Association, 1980 ; 1994), 57 patients (67,9%) présentent un ou plusieurs troubles mentaux majeurs associés à un ou plusieurs troubles de la personnalité. Ce pour-

centage est légèrement inférieur à ceux issus de la littérature internationale. En effet, le pourcentage de personnes présentant des troubles de la personnalité qui répondent également aux critères diagnostiques d'un trouble mental majeur varie entre 72,4% et 89% (Blackburn et al., 2003 ; Hildebrand et de Ruiter, 2004 ; Timmerman et Emmelkamp, 2001).

Tant dans l'étude de Cosyns et al. (2007) portant principalement sur les internés séjournant dans les établissements carcéraux, que dans l'étude de Pham et Saloppé (2010), portant sur des patients internés dans le secteur de défense sociale du C.R.P. « Les Marronniers » de Tournai, la comorbidité diagnostique est très fréquente. Ces données confirment celles de Coid (1992) qui insiste sur la prégnance de la comorbidité, tant au niveau de l'axe I que de l'axe II, auprès de détenus et, de façon plus typique, auprès de patients d'hôpitaux psychiatriques sécuritaires.

Ces données relatives aux hôpitaux psychiatriques sécuritaires demandent à être confirmées sur un plus large échantillon comprenant plusieurs hôpitaux psychiatriques francophones dépendant principalement du Ministère de la Santé (soit approximativement 23% de la population totale des internés) et comparées à des patients n'ayant pas commis d'actes délictueux à l'origine d'une mesure d'internement.

Depuis près de 14 ans, un important travail de recueil d'informations psychiatriques a vu le jour dans les institutions hospitalières en Belgique. Le développement du Résumé Psychiatrique Minimum (RPM) a été rendu obligatoire au 1er juillet 1996. Son objectif consiste en l'enregistrement de données psychiatriques offrant aux autorités (gestionnaires et ministères) une vue pertinente de l'organisation des soins pour adapter la prise de décision aux besoins évalués. Ces données recueillies sur plusieurs établissements de santé n'ont, à notre connaissance, jamais été exploitées à des fins comparatives. C'est dans le cadre d'une plateforme de concertation qui rassemble les hôpitaux acceptant les internés et grâce au groupe de travail des plates-formes de concertation en santé mentale wallonne, bruxelloise et germanophone que nous avons obtenu des données psychiatriques relatives à ceux-ci. La présente étude vise donc à dresser un état des lieux du profil psychiatrique mais aussi scolaire et professionnel des patients internés et non internés.

Méthodologie

Population

Les patients proviennent de cinq hôpitaux psychiatriques prenant en charge des personnes internées dans le cadre de la loi de défense sociale : le C.H.P. du Chêne aux Haies (Mons), le C.R.P. Les Marronniers (Tournai), la Clinique psychiatrique Vivalia La Clairière (Bertrix), l'Hôpital psychiatrique Saint Martin (Dave) et le Centre hospitalier Jean Titeca A.S.B.L. (Bruxelles).

Nous avons retenu tous les internés hospitalisés depuis plus six mois à la date du 30 juin 2008. L'échantillon total se compose de 930 patients dont 409 patients internés et 521 patients non internés. La durée de séjour moyenne est de 2040 jours pour les patients internés et de 1203 jours pour les patients non internés. Par ailleurs, les données concernant l'âge portent sur 385 patients internés et 361 patients non internés dans la mesure où les données d'un établissement sont manquantes. L'âge moyen est de 41,6 ans pour les patients internés et de 46,9 pour les patients non internés.

Procédure

Les cinq hôpitaux psychiatriques sollicités nous ont communiqué les données du Résumé Psychiatrique Minimum (RPM). Ce registre est, en principe, rempli par le psychiatre traitant pour chaque patient séjournant à l'hôpital. Les variables du RPM sont celles du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), c'est-à-dire: (a) diagnostic sur l'Axe 1 (Troubles cliniques), (b) diagnostic sur l'Axe 2 (Troubles de la personnalité et retard mental), (c) diagnostic principal, (d) diagnostic sur l'Axe 4 (Problèmes psychosociaux et liés à l'environnement) et (e) diagnostic sur l'Axe 5 (Evaluation globale du fonctionnement) tel que discuté par Jones et al. (1995) et Soderberg et al. (2005).

Dans la présente étude, les données diagnostiques sont recueillies à partir du bloc 3 du RPM et ne prennent pas en compte la comorbidité. Les troubles sont considérés en fonction de la variable « Axe principal ». A titre d'exemple, lorsque les troubles de l'axe 2 sont considérés comme étant principaux, les troubles des autres axes ne sont pas considérés.

Nous avons également récolté les données issues des items MA12 relatif au type d'enseignement, MA13 relatif au niveau d'enseignement, MA15 relatif au type de profession principale. L'âge et la durée de séjour sont également calculés.

Nous ne disposons pas des données descriptives plus détaillées en l'absence de données brutes pour l'ensemble des cinq institutions. Les effectifs peuvent varier dans les différents tableaux pour certaines des variables car des données sont manquantes.

Résultats

Comparaisons internés/non internés relatives aux variables type d'enseignement, niveau d'enseignement et profession principale

Les patients internés suivent moins fréquemment un enseignement *normal* et plus fréquemment un enseignement *spécial* (tableau 1). Seule la moitié des internés a suivi un enseignement normal et un interné sur vingt n'a suivi aucun enseignement structuré.

Tableau 1

Données descriptives relatives au Type d'enseignement (%)

Type d'enseignement	Normal	Spécial	Aucun enseignement suivi	Autre non spécifié
Internés (N=409)	53.8	29.6	2.7	13.6
Non internés (N=521)	76.0	15.9	5.3	1.7

En Belgique, l'enseignement se compose de plusieurs niveaux : (a) maternel (facultatif), (b) primaire (6 années), (c) secondaire (6 années) et supérieur (de longueur variable, à l'université ou dans une école supérieure). Les patients internés ont un niveau d'enseignement primaire plus fréquent par rapport aux patients non internés qui ont plus souvent un niveau d'enseignement secondaire (tableau 2). Un interné sur huit dispose d'un niveau inférieur à celui du primaire.

Tableau 2

Données descriptives relatives au Niveau d'enseignement (%)

Niveau enseignement	Internés (n = 409)	Non internés (n = 521)
Aucun enseignement suivi	2.2	4.9
Maternel	11.0	4.0
Primaire	40.5	21.5
Secondaire	26.2	53.1
Supérieur	1.2	8.8
Autre non spécifié	16.2	4.8

Tant au niveau des patients internés que non internés, le statut *sans profession* est sur-représenté. Les patients internés sont moins souvent *employés par rapport aux patients non internés* (tableau 3).

Tableau 3

Données descriptives relatives à la Profession principale (%)

Profession principale	Internés (N=409)	Non internés (N=521)
Employé	4.7	17.2
Ouvrier	16.6	21.7
Autre profession en qualité d'indépendant	0.5	1.3
Cadre moyen	0.2	0.6
Direction	0.2	0.8
Agriculteur	0.0	1.1
Profession libérale	0.0	0.8
Sans profession	67.5	53.0
Autre non spécifié	9.8	3.0

Comparaisons internés/non internés relatives aux cinq axes du DSM IV (APA, 1994)

Les troubles de l'axe 1 sont considérés comme étant principaux comparativement aux troubles sur l'axe 2 et 3 (tableau 4). La prévalence des troubles de la personnalité est plus importante dans la patientèle internée.

Tableau 4

Prévalence des troubles en fonction de la variable « Axe principal » (%)

Axe principal	Axe 1	Axe 2	Axe 3
Internés (N=409)	79.9	22.1	0.3
Non internés (N=521)	89.2	9.2	0.0

Hormis les troubles sexuels, les patients internés présentent généralement moins de troubles mentaux majeurs comparativement aux patients non internés. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'importante prévalence des paraphilies par les internés (tableau 5). Les troubles les plus représentés sont, dans l'ordre décroissant, les troubles psychotiques, les troubles liés aux substances et les troubles de l'humeur. Les autres troubles sont très faiblement représentés.

Tableau 5

Prévalence des troubles mentaux majeurs (Axe 1) (%)

Troubles Axe 1	Internés (N=409)	Non internés (N=521)
Tr. Psychotiques	41.7	45.5
Tr. Sexuels	20.4	0.6
Tr. Substances	8.5	17.8
Tr. Humeur	5.5	9.9
Tr. Impulsions	2.4	2.0
Tr. Adaptation	0.5	4.6
Tr. Démence/cognitifs	0.3	5.8
Tr. Anxieux	0.6	2.0
Tr. Autistiques	0.0	0.8

Les troubles de la personnalité sont nettement plus fréquents chez les patients internés comparativement aux patients non internés (tableau 6). De même, le diagnostic de « retard Mental » est légèrement supérieur.

Tableau 6

Prévalence des troubles de la personnalité et du retard mental (Axe 2) (%)

Troubles Axe 2	Tr. de la personnalité	Retard Mental
Internés (N=409)	14.3	7.8
Non internés (N=521)	3.7	5.5

Les patients internés rencontrent plus souvent des problèmes avec la justice, des problèmes éducationnels ainsi que des problèmes liés au travail que les patients non internés (tableau 7).

Tableau 7

Prévalence des problèmes psychosociaux (Axe 4) (%)

Problèmes	Internés (N=409)	Non internés (N=521)
Aucun	16.9	5.6
Au sein du groupe de soutien primaire	57.4	66.6
En rapport avec l'environnement	54.8	61.1
Éducationnels	32.0	15.2
Liés au travail	27.4	9.7
De logement	27.9	18.0
Financiers	20.7	26.5
Liés à l'accès aux soins de santé	8.0	2.8
Avec la justice, la police, ou délit	67.2	6.7
Autres	9.2	7.5

La comparaison interné / non interné montre que les scores à l'échelle d'évaluation globale de fonctionnement (GAF) sont quasi similaires. Le score moyen des internés appartient à la catégorie « 31-40 » (38.5) alors que celui des non internés appartient à la catégorie « 41-50 » (42.5). La première est définie par la présence de « Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi) ». La seconde est définie par « l'existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines (p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur) (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école) » (APA, DSM-IV, 1994, p. 32).

Discussion

Cette étude visait à rassembler des données descriptives du RPM auprès d'un échantillon important d'internés hospitalisés dans cinq institutions francophones. L'étude a recensé des données telles que l'âge, la durée de séjour en internement, les caractéristiques éducatives et professionnelles ainsi que les données diagnostiques sur une population de 930 patients.

Les troubles mentaux majeurs sont très fréquents au sein de l'échantillon. Quarante-vingt pour cent des patients internés et 89% des patients non internés présentent au moins un trouble de l'axe I. Les patients internés présentent généralement moins de troubles mentaux majeurs comparativement aux patients non internés, excepté pour les troubles sexuels. Ces troubles sont nettement plus fréquents chez les internés que chez les autres patients psychiatriques. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux comportements paraphiliques sont également des comportements délictueux, d'autant plus s'ils sont commis sur des mineurs d'âge. Par exemple, des actes exhibitionnistes ou des caresses à tonalité sexuelle constituent des outrages aux mœurs sanctionnés par le code pénal. Une réponse pénale à ces délits peut être l'internement de l'auteur.

Les troubles les plus représentés sont les troubles psychotiques (41,7%). Il existe peu de différences avec le groupe de patients non internés. Rappelons que les taux de prévalence des troubles schizophréniques dans la littérature sont compris entre 3% (Timmerman et Emmelkamp, 2001) et 69% (Coid et al., 1999). La faible prévalence de ces troubles dans la recherche hollandaise peut se comprendre de par leur critère d'échantillonnage visant à exclure de l'étude tout patient en état de décompensation psychotique aiguë. Les troubles liés aux substances, évalués à 8,5% chez les internés, sont nettement moins fréquents comparativement aux données de la littérature qui rapporte des taux compris entre 27% (Timmerman et Emmelkamp, 2001) et 62% (Blackburn et al., 2003 ; Hildebrand et de Ruiter, 2004). Cette différence pourrait s'expliquer par une tendance actuelle, en Belgique, du milieu judiciaire à considérer la toxicomanie comme un problème psychiatrique plutôt que comme un problème délinquant. En effet, actuellement, les consommateurs de drogues sont dirigés de manière privilégiée vers les réseaux de soin plutôt que vers le système judiciaire. Cela dit, la seule toxicomanie constitue rarement un motif d'internement.

La prévalence des troubles anxieux est quasi nulle dans notre échantillon alors qu'elle est nettement plus marquée dans les études anglaises (41%), écossaises (48%) (Blackburn et al., 2003) et hollandaises (41%) (Timmerman et Emmelkamp, 2001). Coid (2003) obtenait cependant un taux notablement inférieur avec 20%. La prévalence des troubles de l'humeur dans la littérature oscille entre 18% (Coid et al., 1999) et 51% (Timmerman et Emmelkamp, 2001). Au sein de notre étude, elle se situe largement en dessous avec un taux égal à 5,5%. Nous pouvons faire l'hypothèse de la sous-évaluation de certains troubles au sein du RPM. Les différences par rapport à la littérature peuvent être liées d'une part à la variété des méthodes utilisées. En effet, pour poser un diagnostic, la méthode

peut être clinique, standardisée (entretien semi-structuré, questionnaire auto-rapporté) ou encore consensuelle. D'autre part, un manque de précision concernant la manière d'encoder les diagnostics dans le RPM peut également être à l'origine de ces différences de résultats. En effet, nos résultats permettent de constater que les troubles anxieux sont rarement retenus comme *trouble principal* au sein de la population d'hôpitaux psychiatriques sécuritaires.

Les patients internés présentent davantage de troubles de la personnalité (14,3%) que les patients non internés (3,7%). Il est fort probable que les tableaux cliniques présentés par les patients internés soient plus complexes sur le plan des troubles associés. Comme le dit Coid (2003), la comorbidité est *plus la norme que l'exception* au sein des échantillons carcéraux et psychiatriques sécuritaires. Ces prévalences sont bien en dessous de celles décrites dans la littérature internationale. En effet, la prévalence des troubles de la personnalité auprès d'une population issue d'un hôpital psychiatrique sécuritaire est comprise entre 57% et 87% (Blackburn et al., 2003 ; Timmerman et Emmelkamp, 2001 ; Hildebrand et de Ruiter, 2004). Cette différence est notamment imputable à la méthodologie utilisée dans le cadre de notre étude qui ne considère pas la comorbidité diagnostique. Il en va de même pour la prévalence du diagnostic de retard mental (7,8%) qui est inférieure à celle estimée dans la littérature à environ 20% (Crocker et al., 2007).

La comparaison interné/non interné montre que les scores à l'échelle d'évaluation globale de fonctionnement (GAF) sont quasi similaires.

Concernant l'évaluation des problèmes psychosociaux (Axe 4 du DSM-IV), les patients internés rencontrent beaucoup plus de problèmes avec la justice, la police, ou des délits, des problèmes éducationnels et liés au travail par rapport aux patients non internés. Ce résultat n'est guère étonnant puisque la mesure d'internement résulte justement d'une procédure judiciaire et policière. Par conséquent, de nombreux psychiatres hospitaliers ont retenu les problèmes avec la justice comme un problème psychosocial. On aurait d'ailleurs pu penser que la prévalence soit de 100%. Cette différence est probablement liée au manque d'opérationnalisation des conditions de remplissage du critère des problèmes psychosociaux défini dans le RPM. Une seconde limite est liée à l'opérationnalisation du RPM qui couvre peu les aspects historiques et environnementaux dans lesquels évolue l'individu. Une troisième limite, liée à l'utilisation du RPM, est qu'il n'est pas complété par les mêmes professionnels de santé selon les différents hôpitaux.

Si l'on s'intéresse au profil scolaire et professionnel des internés, force est de constater qu'ils rencontrèrent précocement des problèmes d'apprentissage qui motivèrent des placements en écoles spéciales (29,6%), que la majorité ne dépassa pas le niveau d'enseignement primaire (51,5%) et qu'ils étaient sans profession stable (67,5%). Ces caractéristiques laissent deviner des difficultés d'adaptation précoces pouvant entraîner des problèmes d'insertion sociale qui les mèneraient finalement à une prise en charge institutionnelle souvent de longue durée

(en moyenne 2040 jours). Cette institutionnalisation peut elle-même être conçue comme une forme de marginalisation. Les faibles ressources adaptatives, éducationnelles et professionnelles vont donc de pair avec la prévalence des troubles psychiatriques mis en évidence dans notre étude. La coexistence des problématiques psychiatriques, psychologiques, éducationnelles, professionnelles et sociales constitue une caractéristique

majeure de la population internée hospitalisée dans les hôpitaux psychiatriques francophones. Elle pose un défi de prise en charge majeur mais incontournable. L'intrication des problématiques complexifie le travail des soignants tout en les confrontant à des difficultés rencontrées de manière plus exceptionnelle au sein d'autres populations de patients.

Conclusion

Si ce recueil de données est à l'origine conçu pour fournir des données descriptives servant à orienter les politiques de soin grâce à la connaissance des populations accueillies au sein des hôpitaux, nous pouvons concevoir une autre utilisation pratique en termes d'orientation du patient au sein du circuit de soin.

Comme évoquées dans la discussion, cette étude présente certaines limites: (a) absence de contrôle de la fiabilité inter-juges dans la récolte de données, (b) non-prise en compte de la comorbidité psychiatrique, (c) non-accès à certaines données brutes, empêchant le calcul de certains indices statistiques de dispersion ou de tests de comparaison de moyennes. Pour approfondir la collecte de données, il serait souhaitable d'utiliser une méthodologie structurée à partir d'instruments diagnostiques standardisés.

Malgré ces limites, l'intérêt principal et novateur de cette étude est de rapporter les caractéristiques sociodémographiques et psychiatriques de l'ensemble des internés hospitalisés au sein d'hôpitaux psychiatriques sécuritaires francophones. Bien qu'elle n'implique pas les internés détenus dans les structures dépendant de la justice et les internés libérés chez eux ou dans des maisons d'accueil, l'étude concerne les internés hospitalisés de manière exhaustive. Elle offre donc une description de la population internée hospitalière francophone, description qui n'existait pas jusqu'alors.

Elle ouvre bien d'autres pistes d'investigations relatives notamment aux paramètres de la prise en charge et au devenir des internés.

Résumé

L'étude décrit les prévalences psychiatriques d'une importante cohorte de patients internés (n = 409) relevant de la loi de Défense Sociale et de patients non internés (n = 521). Les données du Résumé Psychiatrique Minimum (RPM) de cinq hôpitaux psychiatriques belges francophones ont été groupées. Une description relative aux patients internés et non internés est ainsi fournie à travers les différents axes du DSM-IV. Seul le diagnostic principal a été retenu. Comparés à des patients psychiatriques non internés, les internés ont un niveau d'étude inférieur, exercent plus rarement une profession, présentent plus souvent un diagnostic sur l'axe 2, plus de troubles sexuels, moins de troubles liés aux substances, plus de problèmes avec la justice et une durée d'hospitalisation plus longue. Ces résultats suggèrent des difficultés d'adaptation précoces menant à une institutionnalisation de longue durée chez les patients internés. L'intérêt et les limites de l'étude sont abordés.

Mots clés : prévalence psychiatrique, patients internés, Résumé Psychiatrique Minimum.

Samenvatting

De studie beschrijft de psychiatische prevalenties voor geïnterneerde patiënten (n = 409) die onder de Wet van Bescherming van de Maatschappij vallen, alsook van niet-geïnterneerde patiënten (n = 521) binnen dezelfde ziekenhuizen. De Minimale Psychiatische Gegevens (MPG) van vijf Franstalige Belgische psychiatische ziekenhuizen werden verzameld. Een beschrijving van de geïnterneerde en de niet-geïnterneerde patiënten op de verschillende hoofdasen van de DSM-IV werd op die basis bekomen. Enkel de hoofddiagnose werd weerhouden. Vergeleken met de niet-geïnterneerden hebben de geïnterneerde patiënten: een lager studieniveau, oefenen ze minder frequent een beroep uit, bekomen vaker een diagnose op hoofdas 2, hebben meer seksuele problemen, minder druggerelateerde problemen, meer juridische problemen en een langere ziekenhuisopname duur. Deze resultaten bevestigen de hypothese van vroegtijdige aanpassingsproblemen gepaard gaande met een langdurige institutionalisering bij de geïnterneerde patiënten. Het belang en de grenzen van de studie worden behandeld.

Sleutelwoorden: psychiatische prevalenties, geïnterneerde patiënten, Minimale Psychiatische Samenvatting.

Références

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: Author. 1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author. 1994.

Blackburn, R., Logan, C., Donnelly, J., Renwick, S. Personality disorders, psychopathy and other mental disorders: Co-morbidity among patients at English and Scottish high-security hospitals. *Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*. 14: 111-137 (2003).

Coid, J.W. DSM-III diagnosis in criminal psychopaths : A way forward. *Criminal Behaviour & Mental Health*. 2(2), Spec Issue: 78-94 (1992).

Coid, J. W. Aetiological risk factors for personality disorders. *Br J Psychiatry*. 174: 530-538 (1999).

Coid, J. W., Kahtan, N., Gault, S., Jarman, B. Patients with personality disorder admitted to secure forensic psychiatry services. *Br J Psychiatry*. 175: 528-536 (1999).

Coid, J.W. The comorbidity of personality disorder and lifetime clinical syndromes in dangerous offenders. *The journal of forensic psychiatry and psychology*. 14(2): 341-366 (2003).

Cosyns P., D'Hont C., Janssens D., Maes E., Verellen R. Geïnterneerden in België: de cijfers. *Panopticon*. 28: 46-61 (2007).

Crocker AG, Cote G, Toupin J, St-Onge B. Rate and characteristics of men with an intellectual disability in pretrial detention. *J Intellect Dev Disabil*. 32:143-152 (2007).

de Ruiter, C., Greeven, P. G. J. Personality disorders in a Dutch forensic psychiatric sample: Convergence of interview and self-report measures. *J Personal Disord*. 14: 162-170 (2000).

First, MD., Spitzer, RL., Gibbon, M., Williams, JB., Benjamin, L. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute. 1997.

Hare, R.D. *The Hare Psychopathy Checklist : Revised*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, Inc. 2003.

Hildebrand, M., De Ruiter, C. PCL-R psychopathy and its relation to DSM-IV Axis I and II disorders in a sample of male forensic psychiatric patients in The Netherlands. *Int J Law Psychiatry*. May-Jun, 27(3): 233-248 (2004).

Jones, S. H., Thornicroft, G., Coffey, M., Dunn, G. A brief mental health outcome scale: Reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry*. 166: 654-659 (1995).

Pham, H.T., Saloppé, X. PCL-R psychopathy and its relation to DSM Axes I and II disorders in a sample of male forensic patients in a Belgian security hospital. *International Journal of Forensic Mental Health*. 9(3): 205-214 (2010).

Robins, L., Marcus, S.M. The diagnostic Screening procedure Writer. A tool to develop individualized screening procedures. *Med Care*. 25 (suppl.12): 106-122 (1987).

Soderberg, P., Tungstrom S., Armelius, BA. Reliability of global assessment of functioning ratings made by clinical psychiatric staff. *Psychiatr Serv*. 56: 434-438 (2005).

Stalenheim, E.G., Von Knorring, L. Psychopathy and Axis I and Axis II psychiatric disorders in a forensic psychiatric population in Sweden. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 94(4): 217-23 (1996).

Timmerman, I. G. T., Emmelkamp, P. M. G. The prevalence and comorbidity of Axis I and Axis II pathology in a group of forensic patients. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*. 45: 198-213 (2001).

Glossaire RPM des notions utilisées

Type du dernier enseignement réussi : (Tableau 1)

Définition : Le type d'enseignement terminé avec succès en dernier lieu.

Possibilités de choix :

Normal : Le patient a suivi l'enseignement normal (général, technique et professionnel)

Spécial : Le patient a suivi l'enseignement spécial (Handicap ou sélectionné par le PMS). On peut suivre ce type d'enseignement jusqu'au niveau secondaire supérieur.

Aucun enseignement suivi : Le patient n'a pas suivi d'enseignement.

Autre non spécifié : Est visé ici le cas où le type d'enseignement donné ne correspond en rien avec les deux premiers visés ci-dessus (exemples : enseignement à l'étranger ou enseignements religieux spécifiques, ...).

Niveau du dernier enseignement réussi : (Tableau 2)

Définition : Le niveau d'enseignement le plus élevé terminé avec succès.

Possibilités de choix :

Maternelle

Primaire

Secondaire inférieur : Cette répartition est d'application dans les anciennes structures d'enseignement et se réfère à l'achèvement avec succès des trois premières années de l'enseignement secondaire.

Secondaire supérieur : Cette répartition est d'application dans les anciennes structures d'enseignement et se réfère à l'achèvement avec succès des trois dernières années de l'enseignement secondaire.

La répartition suivante est d'application dans les nouvelles structures d'enseignement secondaire :

1e degré / Observation : Cette notation se rapporte à la réussite du premier degré (années 1 et 2)

2e degré / Orientation : Cette notation se rapporte à la réussite du deuxième degré (années 3 et 4)

3e degré / Détermination : Cette notation se rapporte à la réussite du troisième degré (années 5 et 6)

Secondaire complémentaire : Cette notation se rapporte à l'année complémentaire dans l'enseignement secondaire.

Secondaire indéterminé : Cette notation est seulement utilisée si l'on manque d'informations précises afin d'évaluer si le patient a terminé avec succès le secondaire inférieur ou supérieur, ou quel degré il a terminé.

Supérieur non universitaire : Cette notation est d'application pour l'enseignement supérieur de type court et long.

Supérieur universitaire : Cette notation est d'application aussi bien pour le diplôme des candidatures que des licences. Même si le patient n'a obtenu qu'un diplôme de candidatures, on y met la notation « universitaire ».

Aucun enseignement suivi : Le patient n'a suivi aucun enseignement.

Autre non spécifié : Cette notation est seulement choisie quand le niveau d'enseignement donné ne correspond en rien aux possibilités de notation ci-dessus.

Remarque :

Dans l'enseignement secondaire, on ne différencie pas les enseignements généraux, techniques, professionnels ou artistiques. Les niveaux d'enseignement qu'on ne retrouve pas dans cette liste, parce que, par exemple, le patient âgé a suivi un enseignement dans un système n'ayant plus cours aujourd'hui, ou parce que le patient a suivi un enseignement à l'étranger, doivent être réinterprétés dans le niveau d'enseignement équivalent décrit par les différents items.

Profession principale actuelle ou dernière : (Tableau 3)

Définition : Par profession principale, on ne prend en compte que le travail exercé dernièrement dont le patient reçoit ou a reçu un revenu officiel et réglementaire. Le travail « en noir » n'est pas pris en compte tout comme les activités journalières qui n'offrent pas au patient un revenu réglementaire (exemple bénévolat et travail dans un centre de jour).

Le travail en Habitations Protégées, par contre, peut être notifié. S'il est pensionné, ou malade depuis longtemps, ou au chômage, on note la profession exercée en dernier lieu.

Si le patient exerce plusieurs professions, on prend en compte la profession dont le revenu est le plus important.

Possibilités de choix :

Salarié : Ouvriers, employés, cadres et membres de personnel de direction.

Indépendant : Agriculteurs, professions libérales, et les autres professions d'indépendant.

Autre non spécifié : Choisi si le patient exerce (ou a exercé) une profession pour laquelle il reçoit un revenu officiel, qui ne se trouve pas du tout dans les catégories professionnelles ci-dessus.

Sans profession : Le patient n'a jamais eu de profession (patients handicapés mentaux par exemple).

Variabile « Axe principal » : (Tableau 4)

Définition : Position de l'axe du diagnostic principal psychiatrique selon le DSM IV.

Possibilités de choix :

Le diagnostic principal se trouve sur l'axe 1.

Le diagnostic principal se trouve sur l'axe 2.

Le diagnostic principal se trouve sur l'axe 3.

Axe 1. Troubles mentaux majeurs : (Tableau 5)

Définition : Diagnostic sur l'axe 1 selon le DSM IV. L'axe 1 comprend l'ensemble des troubles mentaux de la classification à l'exception des troubles de la personnalité et les retards mentaux, ainsi que les codes V (V7109 absence de diagnostic sur l'axe 1 par exemple), notamment les situations non attribuables à un trouble mental, motivant examen ou traitement.

Possibilités de choix :

On peut faire des diagnostics multiples sur l'axe 1 (trois pour cet axe) si la description de la symptomatologie actuelle le nécessite. Lorsque l'on pose plus d'un diagnostic pour un même sujet, le diagnostic principal doit être placé en tête de liste sur l'axe.

Axe 2. Troubles de la personnalité / Retard mental : (Tableau 6)

Définition : Diagnostic sur l'axe 2 selon le DSM IV. L'axe 2 comprend les troubles de la personnalité et le retard mental. Cet axe peut aussi servir à noter les traits de la personnalité et les mécanismes de défense inadaptés.

Possibilités de choix :

On peut faire des diagnostics multiples sur l'axe 2 si la description de la symptomatologie actuelle le nécessite. Lorsque l'on pose plus d'un diagnostic pour un même sujet, on doit les noter sur chaque axe par ordre d'intérêt clinique ou thérapeutique. Si un sujet présente deux diagnostics sur l'axe 2, chacun doit être rapporté.

Axe 4. Problèmes psychosociaux et liés à l'environnement : (Tableau 7)

Définition : Diagnostic sur l'axe 4 selon le DSM IV. L'axe 4 sert à indiquer les problèmes psychosociaux et liés à l'environnement susceptibles d'influencer le diagnostic, le traitement et le pronostic des troubles psychiques (Axe 1 et axe 2). Le mo-

ment à partir duquel le problème s'est manifesté n'a aucune importance.

Possibilités de choix :

Dans le cadre du RPM, on indique exclusivement les problèmes psychosociaux et liés à l'environnement qui ont clairement contribué à l'émergence du trouble psychique ou qui justifient un traitement.

Aucun problème identifié : Le patient ne présente aucun problème psychosocial et lié à l'environnement.

Au sein du groupe de soutien primaire : Décès d'un membre de la famille; problèmes de santé dans la famille; démembrement d'une famille pour cause de séparation ou d'aliénation; le départ de la maison; le remariage d'un parent; l'abus sexuel ou physique; la négligence d'un enfant; le manque de discipline; disputes entre enfants; naissance d'un frère ou d'une sœur.

Lié à l'environnement social : Décès ou perte d'un ou d'une ami(e) proche; une défaillance du support social; le fait de vivre seul; des problèmes liés à l'adaptation à une autre culture; la discrimination; l'adaptation à des nouvelles phases de vie (comme la retraite).

Problèmes éducationnels : Analphabétisme; problèmes d'études; désaccord avec les enseignants ou les camarades de classe; un milieu scolaire désagréable.

Problèmes liés au travail : chômage; menace de la perte d'un travail; horaires de travail lourds; milieu de travail difficile; mécontentement par rapport au travail; changement d'emploi; désaccord avec le chef ou les collègues.

Problèmes de logement : Être sans-abri; vivre dans un logement déplorable; être en désaccord avec les voisins ou le propriétaire.

Problèmes financiers : Pauvreté; manque d'argent; allocation d'assistance trop basse.

Problèmes liés à l'accès aux soins de santé : Manque de services

de soins; indisponibilité de transport vers les centres de santé; assurance de soins de santé trop basse.

Problèmes avec la justice/police et délit : Arrestation; un emprisonnement; implication dans un procès; être victime d'un crime.

Autres problèmes psychosociaux et liés à l'environnement : Le fait d'être exposé à des catastrophes; une guerre ou d'autres hostilités; un désaccord avec des auxiliaires extérieurs à la famille, tels que le conseiller, le travailleur social ou le médecin; indisponibilité d'agents du service social.

Axe 5. Score moyen à l'échelle d'évaluation globale de fonctionnement (score GAF) :

Définition : Diagnostic sur l'axe 5 selon le DSM IV. L'axe 5 correspond à l'évaluation du niveau général de fonctionnement. Cette information peut être utile pour programmer un traitement et évaluer son effet ainsi que pour prévoir l'évolution. L'évaluation du fonctionnement général de l'axe 5 s'effectue au moyen de l'échelle GAF (Global Assessment of Functioning Scale). L'échelle GAF peut être utile en particulier lors du suivi, en termes généraux, des progrès du patient par le biais de l'utilisation d'une mesure autonome.

L'échelle GAF ne doit être utilisée que pour l'indication de scores concernant le fonctionnement psychique, social et professionnel. Dans la plupart des cas, il convient de préciser, sur l'échelle GAF, un score relatif à la période actuelle étant donné que son score reflètera, en général, la nécessité ou non d'effectuer un traitement ou des soins.

Lorsque le patient décède, on notera le score obtenu à l'échelle GAF qui était d'application immédiatement avant le décès.

- 100-91 : Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.
- 90-81 : Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).
- 80-71 : Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).
- 70-61 : Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.
- 60-51 : Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., émoi affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).
- 50-41 : Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

- 40-31 : Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).
- 30-21 : Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou troubles graves de la communication ou du jugement (p.ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
- 20-11 : Existence d'un certain danger d'auto- ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimale (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex., incohérence indiscutable ou mutisme).
- 10-1 : Danger persistant d'auto- ou d'hétéro-agression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimale ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
- 0 : Information inadéquate.

Auteur correspondant :

Mr Thierry PHAM
Centre de Recherche en Défense Sociale
Rue Despars, 94
7500 Tournai
Belgique
Mail : thierry.pham@crds.be

Valdoxan®

28 cp : 48,78 €

**1 prise par jour
au coucher**



DENOMINATION DU MEDICAMENT : Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine. Excipient: lactose monohydraté 61,84 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé [comprimé].

Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :**

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Valdoxan est indiqué chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION : La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher. En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher. Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes. Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Population**

pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés : L'efficacité n'a pas été clairement démontrée chez le sujet âgé (≥ 65 ans). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez le sujet âgé de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population. **Patients insuffisants rénaux :** Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population. **Patients insuffisants hépatiques :** Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Arrêt du traitement :**

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie. Mode d'administration : Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) : Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine). **EFFETS**

INDÉSIRABLES : Dans les études cliniques, plus de 3 900 patients déprimés

ont été traités par Valdoxan. Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et des sensations vertigineuses. Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement. Les patients déprimés présentent un certain nombre de symptômes liés à la nature même de la maladie. Il est donc parfois difficile d'établir quels symptômes relèvent de la maladie ou du traitement par Valdoxan. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo. **Affections du système nerveux.** Fréquent : céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, insomnie, migraine, Peu fréquent : paresthésie. **Affections psychiatriques :** Fréquent : anxiété. Peu fréquent : agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité), agressivité*, cauchemars*, rêves anormaux*. Rare : -manie/hypomanie*. Ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente. -hallucinations* / Fréquence indéterminée : idées ou comportement suicidaires. **Affections oculaires.** Peu fréquent : vision trouble. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent : nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : hyperhidrose. Peu fréquent : eczéma, prurit*. Rare : rash érythémateux. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : douleur dorsale. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent : fatigue. **Affections hépatobiliaire:** Fréquent : ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,3% des patients avec agomélatine versus 0,7% avec placebo). Rare : hépatite, gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales). *Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/08/499/003. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour de la notice :** mars 2012. **Approbation de l'information médicale:** 06/06/2012

● Plus de 20 000 collaborateurs

● Près de 3 000 chercheurs y préparent les médicaments du futur

● 25 % du chiffre d'affaires consacrés à la Recherche et au Développement

● 44 projets de molécules sont actuellement en Développement, en particulier dans les domaines suivants :

- les maladies cardiovasculaires
- le système nerveux central et la psychiatrie
- la cancérologie
- le diabète et le métabolisme
- la rhumatologie

45 nouveaux projets de Recherche couvrent également ces axes thérapeutiques

● Une présence sur les 5 continents, dans 140 pays

● 88 % des médicaments Servier sont consommés à l'international

● Un chiffre d'affaires pour 2010 de 3,7 milliards d'euros

● **SERVIER** contribue à la hauteur de 29 % à l'excédent de la balance commerciale française pour l'industrie pharmaceutique

Les effets secondaires psychiatriques de l'interféron-alpha dans le traitement de l'hépatite C

Psychiatric side-effects of interferon alpha therapy for hepatitis C

Melody Saussez⁽¹⁾, Alain Luts⁽²⁾, Peter Starkel⁽³⁾, Philippe de Timary⁽⁴⁾

Starting from a clinical case of a 59 years old woman of african origin, who developed severe psychiatric symptoms in the time course of treatment with interferon-alpha for a hepatitis C, we will examine, basing on the results from the literature, the impact of such treatment on mental health. After the description of the clinical situation, we will first discuss the frequent psychiatric comorbidities of hepatitis C. We then describe the psychiatric disorders induced by interferon alpha, i.e. mainly depressive disorders, but also manic, hypomanic and psychotic disorders. We will describe the symptoms, incidence, risk factors and treatment of these disorders when developed under interferon-alpha. Finally, we discuss the inflammatory hypothesis for the pathogeny of depression.

Mots-clés: Interféron-alpha, Trouble dépressif induit par une substance, Hépatite C, Cytokine, Immunité

Introduction

A partir de la situation d'une patiente d'origine africaine ayant présenté des effets secondaires psychiatriques sévères dans le décours d'un traitement par interféron-alpha, nous nous interrogerons sur les répercussions d'un tel traitement sur la santé mentale. Nous rappellerons quelques données scientifiques au sujet de l'hépatite C qui nous apparaissent pertinentes à connaître pour un psychiatre telles que l'incidence de cette maladie et les différents types de génotypes. Après un bref exposé sur l'interféron-alpha et ses mécanismes d'action, nous développerons en particulier le cas de l'interféron-alpha et de ses effets psychiatriques reconnus au cours du traitement de l'hépatite C. Nous aborderons également de manière plus large les problématiques de l'immunité pouvant être impliquées dans le cadre des manifestations psychiatriques décrites.

Cas clinique

Madame Rose a 59 ans. Elle est d'origine africaine. Elle est arrivée en Belgique il y a 1 an pour raisons médicales. Dans le décours d'un bilan de santé, on lui diagnostique une hépatite C qui sera mise au point et traitée par Rebetol® 200 mg 5 co/j et interféron-alpha pégylé IM 1x/semaine. Par ailleurs, à son admission, elle prend aussi 5 mg d'Amlor®, du Tenormin® 50 mg, de l'oméprazole 20 mg et du Xanax® 0,5 3x/j. Le traitement par interféron-alpha a été initié 4 semaines avant son passage au service des urgences de la clinique St Jean. Elle s'y présente suite à des épisodes d'agitation et propos délirants paranoïdes

et mystiques depuis 1 à 2 semaines, amenée par sa fille et son beau-fils. Le facteur qui a déclenché leur arrivée à l'hôpital peut paraître futile : la patiente s'est assise sur le rebord d'une table en présence de son beau-fils ! Des collègues africaines du service des urgences nous permettrons de comprendre que cette attitude est très choquante dans les références culturelles de la patiente et qu'elle signe un trouble du comportement ou de désinhibition importante chez cette femme. Elle n'a pas d'antécédent personnel psychiatrique. La patiente ne présente d'autre part aucune plainte somatique. L'examen clinique somatique est rassurant.

A l'examen clinique, la patiente est calme et collaborante. Elle est bien orientée dans le temps et dans l'espace. Sa présentation et son état d'hygiène sont corrects. Son anxiété est modérée en entretien, elle décrit des ruminations anxieuses au sujet de son mari, ses enfants et du climat belge. Son discours est cohérent et structuré. Elle présente cependant quelques éléments dépressifs : un sentiment de solitude exacerbé depuis le début du traitement par interféron-alpha et un sentiment d'humiliation. La patiente cache ces affects car elle se sent surveillée par ses proches. Elle nie avoir des idées suicidaires. Elle ne présente pas de trouble du comportement en entretien. Rien ne laisse penser qu'elle soit hallucinée. Elle rapporte un poids stable. Son sommeil est par contre perturbé par des réveils intermittents et le temps de sommeil total est fort diminué (2-4h/j).

A l'anamnèse, la patiente émet le désir de retourner dans son pays. Elle explique être venue en Belgique avec l'idée d'y rester un mois; or, son séjour se prolonge depuis presque 1 an. Elle explique que cette prolongation est liée à des problèmes adminis-

(1) Docteur Saussez Melody, Médecin assistante candidate spécialiste, Service de Psychiatrie Adulte à l'UCL, 1, rue Christine, 1000 Bruxelles, 0479/689969, Melosaussez@hotmail.com

(2) Professeur Alain Luts, Service de Psychiatrie Adulte. (3) Professeur Peter Starkel, Service de Gastroentérologie. (4) Professeur Philippe de Timary, Service de Psychiatrie Adulte. Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires St Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles

tratifs et à la découverte de son hépatite C. « La Belgique est un pays d'accueil. Ils ont tout fait. Vous m'avez aimé. » « Je suis très triste » « La gastro-entérologue m'aime comme une maman ». La patiente rapporte avoir menacé de se défenestrer pour faire pression sur sa famille quant à un retour au pays.

Le diagnostic différentiel comprend une décompensation thyroïdienne ou psychotique induite par l'interféron-alpha. Parmi les troubles de l'humeur, plus probable d'ailleurs dans ce cas de figure, une décompensation mixte avec caractéristiques psychotiques est envisagée au vu de l'agitation et/ou de la désinhibition et de la présence concomitante d'affects d'allure dépressive. L'influence de la culture sur la symptomatologie n'est pas à négliger.

La patiente refuse une proposition d'hospitalisation. Elle retournera à domicile avec la perspective d'une consultation 3 jours plus tard qu'elle accepte. L'arrêt de l'interféron-alpha, l'introduction de Risperdal® 2mg et Dominal® 40mg en cas d'insomnie lui sont prescrits. Trois jours plus tard, la patiente se présente en consultation. L'examen clinique est similaire. Elle dit que le traitement l'a aidée à dormir. Un entretien de famille est prévu.

Néanmoins dans l'intermède, j'apprendrai que la patiente a présenté encore plusieurs épisodes d'agitation et de troubles du comportement sévères. Elle se serait enfermée dans une pièce armée d'un couteau. Elle serait également restée figée dans un tram pendant plusieurs heures, refusant d'en sortir malgré l'insistance de ses proches. C'est finalement un pasteur qui l'en persuada et s'occupa d'elle jusqu'à son retour en Afrique quelques jours plus tard. Rapidement, là-bas, la patiente est décrite comme asymptomatique.

L'hépatite c, données épidémiologiques

Afin de mieux comprendre le contexte de nos interventions psychiatriques auprès de patients présentant une hépatite C, il nous semble important de rappeler certains éléments de cette pathologie, de son traitement. Il nous apparaît intéressant de comprendre la démarche de nos collègues gastro-entérologues, lorsqu'ils nous interrogent sur les risques que présentent les patients à développer une problématique psychiatrique en cas de traitement par l'interféron-alpha. En effet, ils nous sollicitent parfois afin de soutenir, auprès de patients, l'indication de ce traitement ou, au contraire, afin d'émettre des réserves. En collaboration étroite avec nos confrères gastroentérologues, nous sommes alors amenés à évaluer la balance risques-bénéfices d'un traitement par interféron-alpha à un moment donné de l'évolution des pathologies hépatiques et psychiatriques de nos patients. Il nous appartient également de déterminer une contre-indication psychiatrique au traitement par interféron. Cette réflexion préalable n'a cependant qu'une valeur pronostique incomplète. En effet, dans le décours du traitement, certains patients qui n'ont aucun antécédent psychiatrique et pour lesquels aucun facteur de prédisposition n'a été identifié, peuvent décompenser sur un mode ou un autre.

L'hépatite C est un problème de santé publique majeur à travers le monde. Il y aurait environ 170 millions de personnes infectées dans le monde, soit 3% de la population (Shepard et al, 2005). La prévalence de l'hépatite C diminue de manière globale. En Europe, la prévalence de l'infection dans la population générale est également estimée à 3%. Elle est plus importante dans le sud et le centre que dans le nord de l'Europe. En Belgique, la prévalence n'est pas connue de façon précise car les pouvoirs publics n'ont structuré ni la prévention et le dépistage, ni la prise en charge de cette affection mais elle est approximativement évaluée à 1% (Renard, 2005). Il existe assurément une variation significative en fonction des régions et populations étudiées. Une étude récente en Flandre rapporte une prévalence de seulement 0,12% (Quoilin et al, 2007). Des statistiques précises sont toutefois difficiles à obtenir car un grand nombre des porteurs du virus ignorent leur séropositivité et la majorité des patients infectés demeurent non traités. Néanmoins, la proportion des séropositifs au virus de l'hépatite C (HCV), et qui sont traités, a doublé entre 1995 et 2005 aux Etats-Unis. Parmi les patients ayant une comorbidité psychiatrique, les patients déprimés ont été proportionnellement plus nombreux à entamer ce traitement que les patients abusant de drogues ou ceux atteints d'autres pathologies mentales (Yawn, 2008).

Certains auteurs ont observé qu'au moins 50% des patients séropositifs au HCV auraient une maladie psychiatrique et que 10-20% des patients psychiatriques aux Etats-Unis seraient séropositifs au HCV, soit 5 à 10x plus que la prévalence de 2% retrouvée dans ce pays pour la population générale (Rifai, 2005).

Le mode de transmission de l'hépatite C est la voie sanguine. Depuis le début des années 90¹, les transfusions sanguines ne sont plus le principal facteur de risque de contamination. Néanmoins, un faible risque de transmission par transfusion subsiste du fait de la période d'incubation du virus, qui ne permet pas toujours sa détection lors de la collecte même avec les techniques modernes de dépistage par PCR (polymerase chain reaction). Au niveau épidémiologique, la prévalence de la contamination par transfusion est donc plus faible mais stable. Les contaminations par injections transcutanées (drogués, piqûres/ blessures accidentelles, tatouage) sont actuellement la principale cause de transmission du HCV mais leur nombre a, quant à elles, heureusement tendance à diminuer. Quatre-vingts pour cent des personnes toxicomanes par voie intraveineuse sont contaminés (Renard, 2005). Les autres facteurs de risque sont les contacts sexuels, la transmission mère-enfant et les contacts intra-familiaux. La contamination nosocomiale, principalement par la transmission par des actes médicaux, est possible mais rare.

Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de vaccin contre l'hépatite C. Le dépistage de l'ensemble de la population est coûteux et peu rentable. Néanmoins, la population psychiatrique, en particulier les toxicomanes par voie intraveineuse, est particulièrement à risque. C'est la raison pour laquelle, nous sommes

¹ Correspond à la mise en route en Belgique des premiers tests de détection des Ac anti-HCV sur le sang et ses dérivés.

parfois amenés à proposer à ces patients le dépistage de l'hépatite C.

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur des dosages sanguins: l'élévation des transaminases (signe de cytolyse hépatique) et la confirmation d'un test sérologique spécifique positif. En cas de doute, on peut recourir à la recherche du matériel viral (ARN) directement dans le sang par PCR. L'hépatite C peut évoluer dans 80% des cas vers une forme chronique. Les patients restent souvent, pendant une longue période, asymptomatiques. Toutefois, 20% évolueront vers la cirrhose et une fois ce stade atteint, le risque de carcinome hépatocellulaire est de 1 à 5%.

Il existe plusieurs génotypes de HCV qui se distinguent, entre autres, par la probabilité d'être éradiqués par le traitement. En effet, le taux de réponse au traitement par interféron-alpha peguillé en association avec de la ribavirine est environ de 40% pour le génotype 1 et de 80% pour les génotypes 2 et 3 (Adler et al, 2005). Certains auteurs évoquent que 70% des patients aux USA seraient infectés par un HCV de génotype 1 vs 20-30% par les génotypes 2 ou 3. Les patients toxicomanes seraient proportionnellement par contre davantage infectés par le HCV de génotype 3. Son taux de réponse important au traitement par interféron-alpha et ribavirine influence donc positivement les bénéfices pour ces patients à être traités. Ceci nous incite donc à penser que bien souvent, les patients psychiatriques HCV + sont de bons candidats au traitement par interféron-alpha s'il n'y a pas de contre-indication psychiatrique importante.

Interférons

Les interférons sont des cytokines sécrétées par les lymphocytes et les macrophages et impliquées dans le développement et la régulation des réponses immunitaires. Il existe différents types de cytokines selon les activités biologiques qu'elles exercent. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, 6 et 8) sont des facteurs régulateurs de l'inflammation, de la fièvre, du sommeil, de l'hématopoïèse ou de la destruction osseuse. Les cytokines immunorégulatrices (IL-2, 4, 5, 7, 10 et 12) aux activités plus restreintes, contrôlent essentiellement la formation des cellules du système immunitaire et leur activation en cellules tueuses ou productrices d'anticorps. Les cytokines effectrices, dont fait partie l'interféron-alpha, assurent la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux et des cancers. Elles agissent en inhibant la synthèse des protéines et des acides nucléiques qui permettent la multiplication des virus.

Il existe 3 types d'interférons : l'interféron-alpha, bêta et gamma, produits respectivement par les monocytes, les fibroblastes et les lymphocytes T.

L'interféron-alpha est produit par synthèse et est disponible en Belgique depuis 2002. Il fait partie des médicaments immunomodulateurs. Il a globalement une action immunostimulante. Les propriétés recherchées sont antivirales, antiprolifératrices et antiangiogéniques.

Les interférons ont différentes indications : l'alpha est prescrit dans des maladies hématologiques malignes et des maladies avec un déficit immunitaire. Il est parfois aussi prescrit pour traiter certains cancers (mélanomes malins et carcinome rénal cellulaire). Dans l'hépatite C, l'interféron-alpha est parfois administré en phase aiguë. Il diminue la probabilité que l'hépatite C devienne chronique. Il permet d'éradiquer le virus dans 90% des cas. Le plus souvent, l'IFN-alpha est administré en cas d'hépatite C chronique active, particulièrement quand il y a des signes de fibrose. En ce qui concerne l'interféron-bêta, il est prescrit en cas de sclérose en plaques pour diminuer la fréquence et la gravité des poussées. Pour finir, l'interféron-gamma est indiqué pour diminuer les risques d'infection en cas de granulomatoses chroniques (TBC, sarcoidose, lèpre, granulomatose de Wegener, ...).

L'interféron-alpha est « pégylé » lorsqu'il est lié à une molécule de polyéthylène glycol. La « pégylation » non seulement augmente la durée de vie, permettant une seule injection par semaine (au lieu de 3 pour l'interféron-alpha non pégylé) mais améliore aussi l'action antivirale.

L'interféron-alpha dans le cadre du traitement de l'hépatite C est administré en s.c ou en I.M.

La durée du traitement recommandée varie en fonction du génotype du HCV. Si le virus est de génotype 1 ou 4, le traitement est prescrit pendant 3 mois. Si le patient y répond, il est prolongé pour une durée totale de 12 mois. Pour les génotypes 2 ou 3, il se limite à 6 mois ou si la réponse au traitement est bonne après évaluation à 4 semaines, il peut être éventuellement limité à 3-4 mois.

Il y a réponse au traitement quand les enzymes hépatiques se normalisent et que le virus devient indétectable dans le sang. Elle est donc évaluée en fonction de la charge virale et correspond à une diminution de 2 unités logarithmique après 3 mois. En l'absence de réponse après 3 mois de traitement, l'interféron-alpha est stoppé car, passé ce délai, la probabilité d'éradiquer celui-ci n'est plus que de 1%. La tendance actuelle est d'exiger une charge virale indétectable pour déclarer la rémission.

Certains facteurs sont défavorables à la réponse à l'IFN: le sexe masculin, la race noire américaine, un BMI élevé, un âge supérieur à 40 ans, une charge virale importante, une infection concomitante avec le HIV et le génotype 1.

Actuellement, le traitement par interféron-alpha « pégylé » en association avec la ribavirine dans les cas d'hépatite C est un standard. Dans un avenir proche (2012-2013), sera adjoint à ce traitement des anti-protéases (telaprevir, boceprevir). Ce nouveau traitement permettrait l'éradication du virus de 2/3 à 3/4 des patients naïfs de tout traitement et atteints par un HCV de génotype 1 (Poordad et al., 2011 et Sherman et al., 2011) ou jusqu'à 40% si le traitement est administré après un échec d'un traitement antérieur (Bacon et al., 2011 et Zeuzems et al., 2011). Ce taux de réponse au traitement est élevé comparé au taux de réponse actuel des patients sous interféron-alpha.

Il est important de savoir que les consommations d'alcool ou de cannabis sont formellement contre-indiquées pendant toute la durée du traitement.

Les effets secondaires généraux et psychiatriques de l'interféron alpha et le traitement de la dépression

Les effets secondaires de l'interféron-alpha durant le traitement de l'hépatite C affectent non seulement la qualité de vie du patient mais diminuent également l'efficacité du traitement. En effet, les manifestations psychiatriques, entraînent souvent une diminution de la dose, voire un arrêt du traitement. Une attention particulière à ces symptômes et leur prise en compte dans la prise en charge nous paraît dès lors essentielle.

Parmi les effets secondaires généraux de l'interféron-alpha, le syndrome grippal est le principal. Il s'agit d'une association de symptômes tels que les myalgies, céphalées, la fatigue, les tremblements, la fièvre, les frissons et l'hypersudation et l'asthénie. Ce syndrome est souvent très invalidant, surtout les trois premiers mois de traitement. Des phénomènes cutanés peuvent également survenir, il s'agit très souvent de prurit ou d'eczéma ou de l'aggravation d'un psoriasis. Les éruptions sont peu fréquentes. Une perte de cheveux est fréquemment rapportée et est source de plaintes, plus souvent pour les femmes. La ribavirine peut participer à ces effets secondaires cutanés. L'interféron-alpha peut également perturber la fonction thyroïdienne; plus souvent dans le sens d'une hypo- que d'une hyperthyroïdie. Une perte de poids parfois importante est souvent secondaire au traitement. Des troubles gastro-intestinaux (nausée, anorexie, diarrhée, douleurs abdominales, vomissements) et une sensibilité aux infections (pharyngite, infections virales, toux) ont été rapportés. Les troubles de la coagulation sont rares. Les motifs d'arrêt de traitement pour cause somatique sont très rares. Il s'agit de neutropénie, thrombopénie ou anémie induites par l'IFN mais également par la ribavirine. Les principales causes de l'arrêt de traitement sont donc psychiatriques.

Les troubles du système nerveux central (SNC) engendrés par l'interféron-alpha sont des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels, une diminution des capacités mentales, une perte de mémoire, de la dépression, de la somnolence, de la confusion, des troubles du comportement liés à de l'anxiété ou de la nervosité, des troubles du sommeil. Ces troubles sont décrits dans le compendium des médicaments comme peu fréquents. Quant aux idées suicidaires, aux tentatives de suicide, au suicide, à la somnolence sévère, aux convulsions, au coma et aux effets secondaires cérébro-vasculaires, ils sont décrits comme rares.

Certains des effets de l'interféron-alpha sur le SNC font partie du « comportement de maladie » (sickness behavior), syndrome observé lors d'une réaction immunitaire importante. Le «sic-

kness behavior» est caractérisé par une humeur dépressive, une perte d'intérêt, une anhédonie, des altérations cognitives, une anorexie, une activité locomotrice diminuée, une fatigue, une léthargie et des troubles du sommeil. Il existe de toute évidence un recouvrement important entre ces symptômes et ceux d'un épisode dépressif majeur tel qu'il est décrit dans le DSM IV. Cela nous pousse à faire l'hypothèse que les symptômes dépressifs secondaires à l'interféron-alpha seraient liés aux effets immunologiques de la cytokine et, finalement, une expression exacerbée et prolongée du phénomène de « sickness behavior ».

Parmi les effets secondaires psychiatriques de l'interféron-alpha dans le traitement de l'hépatite C, les troubles de l'humeur sont d'ailleurs les plus fréquents, en particulier les symptômes dépressifs. L'interféron-alpha a été associé dans de nombreuses études contrôlées ou non contrôlées à des symptômes dépressifs. La corrélation entre l'interféron-alpha et les symptômes dépressifs induits par ce traitement est forte (Rogers, 2008). Ils ne sont pas toujours d'une intensité sévère. Nous distinguerons donc un subsyndrome dépressif de l'épisode dépressif majeur (EDM) décrit par le DSM IV.

Par définition, nous parlerons de trouble de l'humeur induit par une substance (DSM IV).

Les symptômes dépressifs les plus souvent rapportés sont une grande fatigue, des troubles du sommeil, une irritabilité, un repli et/ou un malaise. Ils sont parfois rapportés par l'entourage plutôt que par le patient lui-même. Ils se développent progressivement après plusieurs semaines, voire plusieurs mois de traitement. On peut en observer dès la 4^{ème} semaine avec un pic à la 24^{ème} semaine (entre 5-6 mois).

En ce qui concerne la physiopathologie, des études récentes suggèrent que le syndrome dépressif induit par l'IFN comprend 2 volets : un syndrome affectif, d'une part, caractérisé par une humeur dépressive (tristesse, perte d'espoir, culpabilité), une anhédonie, de l'anxiété et des plaintes cognitives, et d'autre part, un syndrome neurovégétatif, caractérisé par de la fatigue, de l'anorexie, des douleurs et un ralentissement psychomoteur. Le syndrome neurovégétatif apparaîtrait plus tôt. Les symptômes affectifs répondent très souvent aux antidépresseurs sérotoninergiques alors que les symptômes liés au syndrome neurovégétatif y répondent moins et répondraient davantage aux antidépresseurs qui agissent aussi sur la fonction catécholaminergique (noradrénaline).

L'incidence de ces troubles chez les patients atteints d'une hépatite C et traités par de l'interféron-alpha se situe entre 3 et 50%. Ce pourcentage très vague s'explique par des différences majeures au niveau de l'évaluation des symptômes, des moyens de dépistage ou de l'évaluateur. La fréquence de la dépression est généralement plus élevée dans les études qui reposent sur une définition symptomatique plutôt que catégorielle de celle-ci. En effet, la majorité des patients ne présente pas l'ensemble des symptômes caractérisant un tableau dépressif complet. Des symptômes dépressifs sont bien sûr plus fréquemment obser-

vés lors d'études par rapport aux observations de la clinique quotidienne (« qui cherche trouve »). L'incidence est également supérieure lors d'études prospectives ciblées sur les effets secondaires psychiatriques par rapport à celles qui identifient la dépression rétrospectivement ou qui analysent les effets secondaires dans leur ensemble. Les taux varient aussi en fonction de l'évaluateur (patient, gastro-entérologue ou psychiatre). En effet, le patient, comme sujet contrôle, sous-évalue souvent ses symptômes dépressifs. L'incidence du trouble dépressif induit par l'interféron- α rapporté par ce dernier varierait entre 7 et 16%. Par contre, les études qui évaluent la dépression comme un syndrome incluant des désordres neurovégétatifs comme la fatigue ou les troubles du sommeil ou celles qui utilisent des outils spécifiques de dépistage ont des taux bien plus importants : entre 50 et 57% pour la neurasthénie, 9% ou entre 16 et 58% pour la dépression. On parle d'une incidence pour un épisode dépressif *de novo* après un traitement de 12 semaines de 33% (Hauser, 2002).

Les facteurs de risques inhérents au traitement sont la dose et la durée de traitement. Le mode d'administration influence également : le risque est plus élevé en intracérébroventriculaire (ICV) et en intraveineux (IV) qu'en sous-cutané (s.c). Les antécédents personnels de troubles de l'humeur augmentent le risque de développer une dépression dans le décours d'un traitement par IFN. Nous retenons, d'ailleurs, comme facteur prédictif à ce phénomène les altérations de l'humeur ou l'anxiété au moment d'initier le traitement. Les scores de dépression initiaux sont directement proportionnels à l'intensité de la symptomatologie à un mois de traitement. Les autres troubles psychiatriques comme facteur de risque sont relatifs. Les patients présentant une pathologie psychiatrique lourde, telle que la schizophrénie peuvent être traités avec succès si leur pathologie est stabilisée. Des antécédents d'abus ou de dépendance aux drogues ou à l'alcool ne semblent pas augmenter le risque de dépression durant le traitement, pour peu, bien sûr, que ces patients soient abstinents au moment du traitement. Le sexe féminin et l'âge ne sont pas retenus comme facteur de risque mais cette notion est controversée. Le manque de support social, par contre, est un facteur fragilisant.

En plus des scores de dépression initiaux, la réponse de stress physiologique, suite à la 1^{ère} dose d'IFN, donne un indice de la susceptibilité du patient à développer un trouble de l'humeur. Une plus grande réactivité de l'axe corticotrope, reflétée par l'hypersécrétion de corticotropin-releasing hormone (CRH) à l'administration initiale d'IFN α , a en effet été associée au développement de symptômes thymiques et cognitifs au cours du traitement (Capuron, 2003).

Le traitement symptomatique proposé consiste en un antidépresseur. Plusieurs études ont prouvé que les antidépresseurs traitent de manière efficace le syndrome dépressif induit par l'IFN. Tous les antidépresseurs seraient efficaces, néanmoins il y a plus d'études évaluant des SSRI. Notons qu'il n'existe pas d'études en double aveugle comparant l'efficacité d'un antidépresseur au placebo. La recherche et le traitement de ces

symptômes dépressifs sont capitaux. En effet, les symptômes dépressifs apparaissent parfois rapidement au cours du traitement par IFN et les antidépresseurs mettent toujours un temps de 4-6 semaines pour agir efficacement. Il est dès lors conseillé d'initier un traitement antidépresseur à partir de 7 jours consécutifs ou plus de symptômes dépressifs d'intensité modérée à sévère. Ce traitement peut être instauré par l'hépatologue ou en concertation avec un psychiatre si le patient est déjà suivi ou que la symptomatologie est particulièrement sévère. Si les risques liés au traitement et ses effets secondaires sont supérieurs aux bénéfices de celui-ci, il est préférable de suspendre le traitement par IFN afin de stabiliser les symptômes dépressifs. Par exemple, en cas d'idéations suicidaires actives, tensions familiales majeures ou difficultés menaçant le travail. Des tentatives de suicide ou des suicides aboutis de patients sous IFN, sans antécédents psychiatriques, ont été rapportés. Il est donc indispensable de poser la question des idées suicidaires chez tous patients sous IFN présentant des symptômes dépressifs ! Par ailleurs, il est parfois malaisé, face à des symptômes psychiques, de les attribuer ou non au traitement.

Le choix de l'antidépresseur doit se poser selon les principes de prescription habituels à savoir en fonction des interactions médicamenteuses, des effets secondaires et de l'efficacité.

Un traitement préventif devrait être réservé aux patients qui prennent déjà des antidépresseurs et pour lesquels la poursuite du traitement est indiquée. Ils peuvent être également prescrits aux patients à haut risque de développer une dépression durant le traitement par exemple si le patient présente au moment de la prise en charge des symptômes modérés à sévères de dépression ou en cas d'antécédents psychiatriques personnels importants. Leur prescription systématique entraînerait pour un certain nombre de patients une surcharge de médicaments et d'effets secondaires inutiles. En ce qui concerne les effets secondaires, aucune différence n'a été démontrée entre les deux formes d'interféron- α , pégylée ou non.

Des décompensations hypomanes ou maniaques, peuvent également survenir, mais leur prévalence dépend à nouveau très fort des critères diagnostiques utilisés. Il s'agirait de moins de 1% des troubles psychiatriques induits par l'interféron- α . Notons que l'irritabilité propre à ces décompensations est aussi souvent présente dans la dépression. Ce symptôme peut donc parfois induire en erreur un clinicien peu familier à la symptomatologie psychiatrique; or, c'est à lui qu'incombe le dépistage de celle-ci. Ce type d'erreur dans le diagnostic peut avoir des conséquences graves du fait d'un mauvais choix de traitement. En effet, la prescription d'antidépresseurs peut induire ou aggraver la manie. Le traitement, en cas de décompensation hypomane ou maniaque, consiste en l'arrêt immédiat de l'IFN et de l'antidépresseur éventuel. Des stabilisateurs de l'humeur, des neuroleptiques atypiques et des benzodiazépines peuvent alors être prescrits par un psychiatre en fonction du tableau clinique. Une hospitalisation est souvent requise.

Les décompensations psychotiques sont rares (moins de 1%). Il y a souvent un amendement de la symptomatologie psycho-

tique à l'arrêt de l'IFN. La disparition survient relativement rapidement dans la majorité des cas. Parfois pourtant, l'arrêt du traitement n'améliore que partiellement la symptomatologie mais sans rémission totale. Nous faisons l'hypothèse que dans ces situations, il s'agit d'une psychose non déclenchée décompensée par l'IFN.

De manière générale, l'interféron-alpha a tendance à aggraver toute symptomatologie psychiatrique préexistante. En cas de maladie psychiatrique sévère et décompensée, le traitement par IFN est formellement contre-indiqué. Il est alors préconisé soit de s'abstenir, soit d'attendre la guérison ou au moins une amélioration symptomatique. La collaboration avec un psychiatre lors du traitement est, de manière générale, vivement conseillée pour les sujets aux antécédents psychiatriques.

Mécanismes physiopathologiques : interactions entre le système immunitaire et le système nerveux central (snc)

Dans ce chapitre, nous développerons les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets de l'interféron-alpha sur le système immunitaire et le SNC et étendrons notre réflexion aux effets de l'immunité sur la physiopathologie de la dépression.

L'interféron-alpha, comme les autres cytokines, est une grosse molécule qui ne passe pas facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ceci pose la question de la manière dont les cytokines peuvent influencer le comportement et l'humeur de l'individu. Il existe deux voies de transmission des effets des cytokines de la périphérie vers le cerveau, humorale et nerveuse. L'interféron-alpha comme les autres cytokines périphériques pourraient agir au niveau central en y étant transportées soit par transport actif, soit par diffusion passive au niveau des zones de la BHE plus perméables. Elles activent à ce niveau les cellules des plexus choroïdes qui produisent elles-mêmes des cytokines cérébrales. Celles-ci peuvent aussi agir directement ou après conversion de leur signal en signal secondaire (prostaglandines, NO) produit par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins cérébraux. En ce qui concerne la voie autonome, elle se fait principalement par activation des fibres afférentes du nerf vague (Figure 1). Ce passage du signal de la périphérie vers le système nerveux central explique comment les cytokines périphériques, dont l'interféron-alpha, peuvent avoir des répercussions sur le sommeil, la température, le comportement alimentaire, l'activité motrice, la cognition et le plaisir, comme illustré par le « comportement de maladie », comportement induit par les infections mais aussi l'administration de cytokines proinflammatoires ou encore par l'administration de substances qui induisent les cytokines, comme le lipopolysaccharide (LPS). Les symptômes de ce syndrome peuvent être d'ailleurs bloqués ou améliorés chez l'animal en inhibant l'activité des cytokines sur le SNC.

Outre ces voies humorale et autonome de passage du signal inflammatoire de la périphérie vers le SNC, un autre mécanisme est incriminé dans la genèse de la symptomatologie dépressive rencontrée en cas d'inflammation. Ce mécanisme implique une altération du métabolisme de neurotransmetteurs impliqués dans les troubles de l'humeur que sont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ce mécanisme de nature biochimique rejoint l'hypothèse sérotoninergique de la dépression. Les variations du métabolisme de la sérotonine, en réponse à l'administration d'interféron-alpha, ont été plus particulièrement étudiées (Figure 2). En effet, en activant la cascade proinflammatoire, l'IFN alpha active l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui synthétise la kynurénine (KYN) à partir du tryptophane aux dépens de la synthèse de sérotonine dont la quantité diminue dans les vésicules synaptiques. L'IDO est exprimée par différentes cellules du corps comme les fibroblastes, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et la microglie en réponse à une inflammation. Le tryptophane (TRP) est un acide aminé essentiel. La diminution de la sérotonine dans la fente synaptique entraîne des symptômes de dysphorie. De plus, le TRP joue un rôle important dans la régulation de l'activité des lymphocytes T. De nombreuses études rapportent une corrélation importante entre les taux réduits de tryptophane plasmatique et la dépression apparue chez les patients traités à l'IFN. Cependant, les effets dysphoriques de la voie métabolique catalysée par l'IDO ne sont pas attribuables à la seule diminution du TRP. En effet, l'administration périphérique de KYN peut induire un trouble du comportement dépressif chez l'animal. Ce qui signifierait que la KYN et ses métabolites, plus que la déplétion en TRP, participeraient au développement de ce syndrome. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'aucune variation de concentration du tryptophane n'ait été observée dans le SNC bien que les patients déprimés sous IFN alpha aient des taux de tryptophane plasmatique significativement plus bas et des taux de KYN plus hauts que ceux qui ne le sont pas. La KYN plasmatique est importée dans le SNC par des transporteurs spécifiques et métabolisée par les cellules gliales et les macrophages en acide quinolinique (QUIN) et acide kynurénique (KA). La QUIN est un neuromodulateur excitotoxique qui entraîne la libération de glutamate. KA, qui est produit par les astrocytes, inhibe quant à lui la libération de glutamate. En conclusion, l'hypothèse formulée est que les troubles dépressifs induits par l'IFN alpha sont liés à l'activation de l'IDO qui entraîne un déficit en sérotonine et une surproduction de glutamate.

Les cytokines exercent également un effet sur le système neuroendocrinien en augmentant la production de CRH et de cortisol et en diminuant la sensibilité des tissus aux glucocorticoïdes. Il est connu par ailleurs que la stimulation de la libération de CRH en réponse au stress et donc de corticotropine et de cortisol participe aussi au développement des symptômes dépressifs.

Des analyses montrent, par ailleurs, que la stimulation de l'activité de la CRH et de l'IDO est corrélée aux symptômes affectifs de la dépression mais pas aux manifestations neurovégétatives.

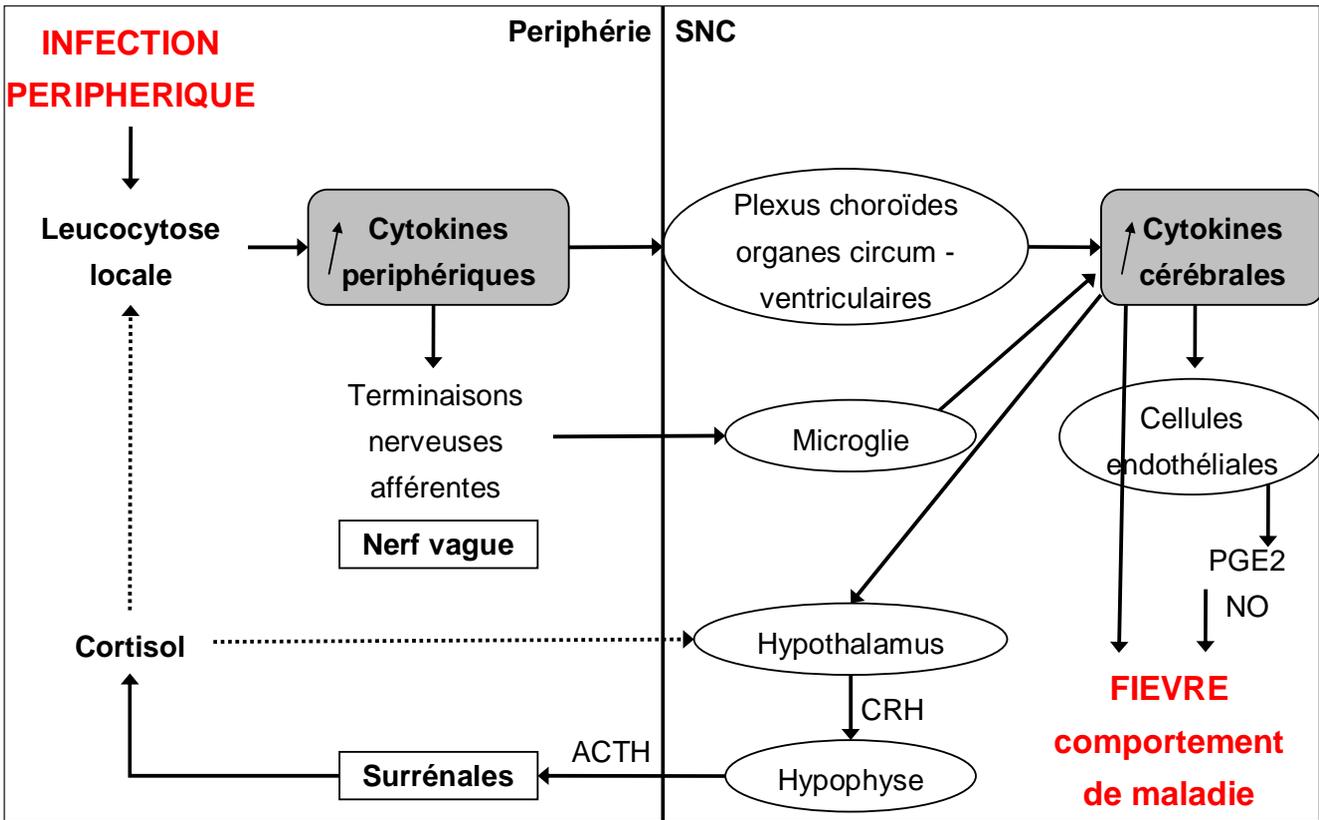


FIGURE I - Liens entre système immunitaire et SNC.

Ce schéma indique les deux voies, humorale et nerveuse, de communication des signaux inflammatoires entre la périphérie et le système nerveux central. La barrière hémato-encéphalique n'empêche pas le passage de la périphérie vers le SNC. Par ailleurs, l'inflammation centrale entraîne une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Les flèches pleines indiquent un effet positif et les flèches en pointillés un effet inhibiteur.

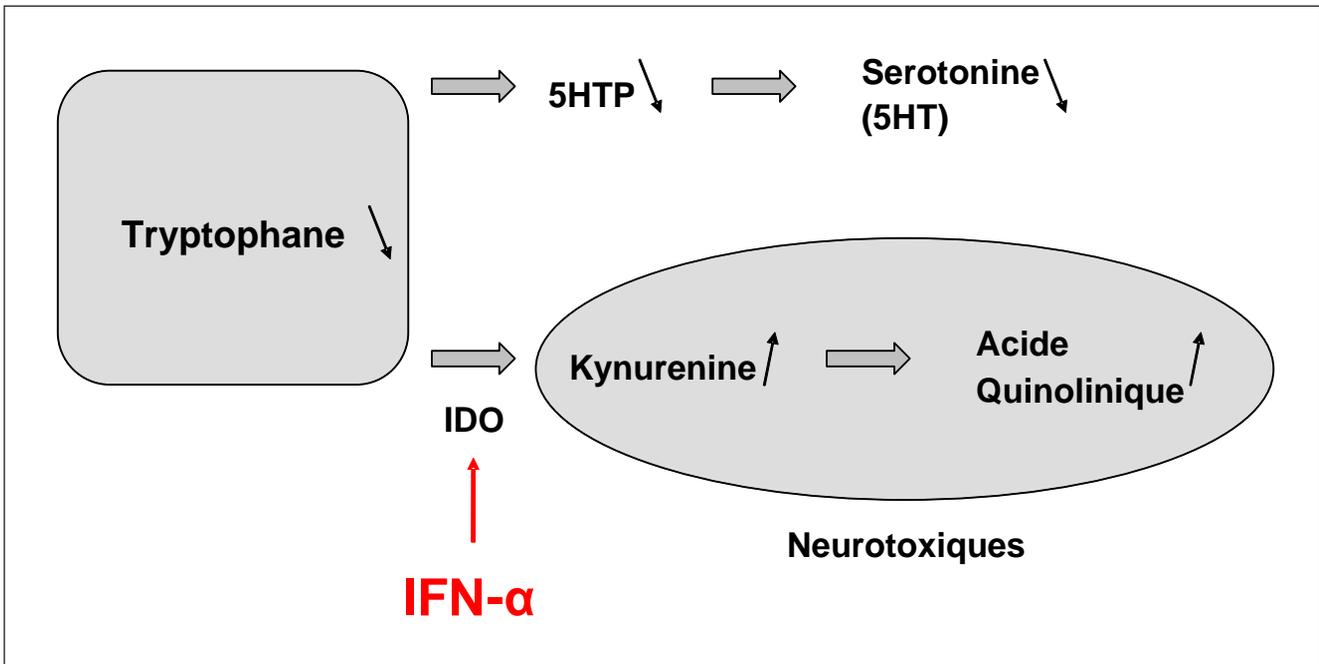


FIGURE II - Altérations du métabolisme de la sérotonine induites par l' IFN- α .

L'inflammation (et l'interféron-alpha) induit une activation de l'enzyme indolamine 2-3 déoxygénase (IDO), qui induit la transformation du tryptophane en kynurénine, elle-même transformée en acide quinolinique. La production de ces neurotoxines, plus que la déplétion en tryptophane (et en sérotonine), joue un rôle majeur dans la pathogénie de la dépression.

Notons aussi que le stress et les cytokines proinflammatoires diminuent la production et le relargage de facteurs neurotrophiques, augmentent les phénomènes d'apoptose et diminuent la densité des connexions synaptiques entre les neurones.

Les récepteurs aux cytokines sont particulièrement concentrés dans l'hippocampe, l'amygdale, le striatum, le cortex pré-frontal et l'hypothalamus. Ces régions cérébrales impliquées dans les troubles du comportement induits par l'IFN alpha ont été identifiées par IRM et PET-scan. Or ces régions cérébrales sont justement impliquées dans la régulation des affects, la réaction au stress. Il s'agit aussi de zones d'apprentissage et de mémoire, et donc probablement dans l'apprentissage du comportement de maladie.

Ces observations soutiennent donc le rôle des cytokines dans la régulation du métabolisme des neurotransmetteurs, du fonctionnement de l'axe corticotrope, de la plasticité des synapses et de l'activité de certaines régions cérébrales. Ceci soutient qu'au-delà du cas particulier de l'injection d'interféron-alpha aux sujets atteints d'une hépatite C, il existe de manière plus générale, dans le contexte des maladies somatiques, une vulnérabilité générale à la dépression liée à l'activation du système immunitaire.

De plus, ces effets liés aux cytokines semblent pouvoir être étendus aux situations de stress chroniques et/ou sévères. Des études chez l'animal et chez l'homme ont permis de mettre en évidence que la réponse au stress pourrait être influencée pendant la vie entière par l'exposition à des stress précoces (deuil, abus sexuels, ...) et/ou par des stress post-traumatiques et ainsi, influencer la prédisposition de l'individu à la dépression.

Il est depuis longtemps reconnu que la dépression induit une immunosuppression. Différents mécanismes semblent expliquer les altérations de l'immunité liées à la dépression. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien est modifié. Or, il est clairement impliqué dans la régulation du système immunitaire. En effet, la corticolibérine ou corticotropine-releasing hormone (CRH) est indispensable au système immunitaire : les souris qui en sont dépourvues ont un taux de mortalité élevé face aux infections. Les modifications de cet axe telles qu'on les rencontre chez des sujets ayant rencontré des stress importants pendant la petite enfance, induisent une augmentation de la production de CRH en cas de stress et de dépression. Cette augmentation a un effet immunosuppresseur au niveau de l'immunité acquise : elle entraîne une diminution de la prolifération lymphocytaire et de la formation d'anticorps tandis qu'elle stimule l'immunité innée par une surproduction de cytokines pro-inflammatoires tant au niveau périphérique que central. Les deux marqueurs inflammatoires les plus souvent augmentés en cas de dépression sont l'IL-6 et la CRP.

Un deuxième mécanisme neuroendocrinien, qui peut participer à la fragilisation du système immunitaire par le stress et la dépression, implique le système nerveux autonome. Les tissus immunitaires sont pourvus en fibres nerveuses appartenant au nerf vague. Les catécholamines libérées à ce niveau peuvent,

encore une fois, stimuler l'immunité innée ou inhiber l'immunité acquise.

Ces observations nous permettent de comprendre que si les maladies inflammatoires augmentent de dix fois le risque de développer une dépression, *a contrario*, la dépression peut avoir un impact sur le déclenchement ou l'exacerbation de plusieurs maladies.

Implications thérapeutiques

Les interactions que nous avons décrites entre le système immunitaire et le SNC laissent entrevoir que l'équilibre immunitaire peut bénéficier de dispositions thérapeutiques visant à diminuer le stress et inversement.

D'une part, comme nous l'avons vu dans le cas d'EDM induit par l'IFN, la prise d'antidépresseurs peut atténuer voire abolir la symptomatologie dépressive. Plusieurs études montrent que les antidépresseurs diminuent la réponse du système immunitaire en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires non seulement au niveau périphérique mais aussi au niveau central. Les électrochocs auraient même des effets anti-inflammatoires.

D'autre part, les patients présentant un EDM et qui ont bénéficié, en plus de leur antidépresseur (réboxétine), d'un traitement anti-inflammatoire (célécoxib) ont montré une meilleure réponse au traitement (Kaplan et Sadock's, 2009). Notons néanmoins que l'adjonction d'anti-inflammatoires ou d'autres traitements tels que les antagonistes des cytokines n'est pas dépourvue d'effets secondaires, ce qui rend peu pertinente leur prescription systématique.

Enfin, des facteurs psychosociaux peuvent aussi avoir pour effet d'adoucir ou de majorer les effets du stress sur l'immunité. Deux facteurs protecteurs contre ceux-ci ont été principalement identifiés. Il s'agit premièrement du support social. Ceci est illustré par les études qui ont montré que les personnes isolées ont une activation plus importante des voies pro-inflammatoires par exemple. Les thérapies de groupe ont d'ailleurs comme effet d'augmenter le support social et ont montré leur tendance à augmenter l'espérance de vie de patients cancéreux et à diminuer la production d'IFN gamma chez les patients souffrant de sclérose en plaques après 12 semaines de traitement. Deuxièmement, la possibilité de contrôler en partie les facteurs stressants a montré également des effets protecteurs par rapport au stress par exemple en réponse à une thérapie cognitivo-comportementale.

Ces données scientifiques nous encouragent à tenir compte encore davantage de l'immunité de nos patients psychiatriques et donc de leur santé somatique. Elles nous donnent des pistes thérapeutiques non seulement médicamenteuses mais aussi psychothérapeutiques.

Conclusion

A partir de la situation clinique d'une patiente décompensant sur un mode mixte avec caractéristiques psychotiques sous interféron-alpha, nous constatons que les troubles de l'humeur, en particulier les affects dépressifs, induits par ce traitement sont fréquents. Associé à la ribavirine, il est le traitement standard de l'hépatite C chronique active. Or nos patients psychiatriques, et spécialement les toxicomanes par voie-intraveineuse, sont souvent infectés par l'hépatite C. Il nous apparaît dès lors important que les psychiatres connaissent certaines facettes cliniques et physiopathologies de l'hépatite C, des traitements à l'interféron-alpha et de ses effets secondaires afin de collaborer de manière étroite avec nos confrères gastro-entérologues. Cette collaboration est indispensable pour ne pas exclure un traitement par l'interféron-alpha pour tout patient souffrant à la fois d'une maladie mentale et de l'hépatite C mais aussi pour traiter rapidement et efficacement des décompensations chez des patients qui n'auraient pas d'antécédents psychiatriques particuliers. Les interactions entre le SNC et le système immunitaire nous éclairent davantage sur les mécanismes physiopathologiques de la dépression et nous donnent des pistes thérapeutiques.

Résumé

A partir de la situation d'une patiente d'origine africaine, âgée de 59 ans, ayant présenté des effets secondaires psychiatriques sévères dans le décours du traitement par interféron-alpha, d'une hépatite C, nous nous interrogeons sur les répercussions d'un tel traitement sur la santé mentale, en s'appuyant sur les données de la littérature. Nous évoquerons d'abord les comorbidités psychiatriques fréquentes de l'hépatite C. En ce qui concerne les maladies psychiatriques induites par l'interféron-alpha, nous décrirons principalement les troubles dépressifs, les plus fréquents, mais aussi les décompensations maniaques ou hypomaniaques et les troubles psychotiques. Pour ces affections, nous aborderons la symptomatologie, l'incidence, les facteurs de risque et leurs traitements respectifs. Enfin, nous parlerons de l'hypothèse inflammatoire de la pathogénie de la dépression.

Samenvatting

Van de situatie van een patiënt van een 59 jaar Afrikaanse afkomst, gepresenteerd met een ernstige psychiatrische bijwerkingen in het tijdsverloop van de behandeling met interferon-alfa voor hepatitis C, zullen we het effect van een dergelijke behandeling over geestelijke gezondheid. Na de beschrijving van de klinische situatie, bespreken we de frequente psychiatrische comorbiditeit van hepatitis C. We beschrijven vooral depressieve stoornissen, de meeste voorkomende, maar ook decompensatie manische of hypomane en psychotische stoornissen veroorzaakt door interferon-alfa. We bespreken de symptomen, incidentie, risicofactoren en behandeling van deze klinische presentaties ontwikkeld onder interferon-alfa. Tot slot bespreken we de hypothese inflammatoire psychopathologie van depressie.

Références

- Adler M, Goubau P, Leroux-Roels G, Sprengers D, Pawlotsky JM.** Practical use of hepatitis C and B molecular tools: Belgian guidelines. *Acta Gastroenterol Belg.* 68(3):308-13 (2005).
- Al-Hutail YR.** Neuropsychiatric side-effects of interferon alfa therapy for hepatitis C and their management: a review. *Saudi J Gastroenterol.* Apr-Jun;12(2):59-67, (2006).
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poodad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R.** Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* Mar 31;364(13):1207-17 (2011).
- Bannink M., Kruit WH, Stoter G., Hengeveld MW.** Interferon-alpha in oncology patients: fewer psychiatric side effects than anticipated. *Psychosomatics.* Jan-Feb;49(1):56-63, (2008).
- Brietzke E, et al.** Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009 Aug;116(3):214-7.
- Capuron L, Pagnoni G., Miller A.** Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biol psychiatry.* August 1; 58(3): 190-196, (2005).
- Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Miller AH.** Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry.* Jul;160(7):1342-5, (2003).
- Dantzer R.** Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunol Allergy Clin N Am* 29, 247-264, (2009).
- Dantzer R., O'Connor J., Freund G., Johnson R., Kelley K.** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Neuroscience, nature reviews,* vol.9, 46-55, January, (2008).
- Dieperink E., Willenbring M., Ho SB.** Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry.* Jun;157(6):867-76, (2000).
- DSM-IV-TR.** Editions Masson
- Felger JC, Alagbe O., Hu F, Miller AH.** Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a non-human primate model of cytokine-induced depression. *Biol psychiatry.* Dec 1;62(11):1324-33, (2007).

- Hauser P et al.** A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol psychiatry*;77: 942-947, (2002).
- Hu F, et al.** Interferon-alpha inhibits glucocorticoid receptor-mediated gene transcription via STAT5 activation in mouse HT22 cells. *Brain Behav Immune*, May;23(4):455-463, (2009).
- Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry**, Sadock B.J., et al. ninth edition, 2009, 175-198.
- Larousse médical**, édition Larousse, 2001
- Lim C, et al.** Prevalence and impact of manic traits in depressed patients initiating interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol*. Aug;44(7):e141-6, (2010).
- Loftis JM, Huckans M., Hauser P.** Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett*, Jan;17:430(3):264-8, (2008).
- Lotrich F., Ferrell R., Rabinovitz M, Pollock B.** Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry*, February 15;65(4):344-348, (2009).
- Lotrich FE, Pollock BG.** Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*, Aug;63(2):131-5,(2007).
- Maes M., Yirmiya R., Norberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P, Lerer B., Maj M..** The inflammatory & neurodegenerative hypothesis of depression: leads for future and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis*, 24: 27-53, (2008).
- Maes M., Bonaccorso S., Almerighi C., Meltzer H.** Treatment with interferon-alpha of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry*, Jul;6(4):475-480, (2001).
- Maes M., Mihaylova I., Kubera M., Leunis J-C.** An IgM-mediated immune response directed against nitro-bovine serum albumine in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: Evidence that nitrosative stress is another factor underpinning the comorbidity between major depression and CFS. *Neuroendocrinol Lett*; 29(3):313-319, (2008).
- Majer M., Welberg LA, Capuron L., Raison CL, Miller AH.** IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain Behav Immun*, Aug; 22(6):870-80, (2008).
- Navinés R, et al.** Peginterferon- and ribavirin-induced bipolar episode successfully treated with lamotrigine without discontinuation of antiviral therapy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jul-Aug;30(4):387-9.
- Oxenkrug GF.** Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010;47(1):56-63.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP.** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. Mar 31;364(13):1195-206(2011).
- Quoilin S, Hutse V, Vandenberghe H, Claeys F, Verhaegen E, De Cock L, et al.** A population-based prevalence study of hepatitis A,B and C virus using oral fluid in Flanders, Belgium. *European Journal of Epidemiology*. 22(3):195-202(2007).
- Raison C., Dantzer R., Miller A.** CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, April; 15(4):393-403, (2010).
- Raison CL, Borisov A., Massung B., Miller A.** Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* February 15;65(4):296-303, (2009).
- Raison CL, Borisov AS, Nemeroff CB, Miller AH.** Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*, Jan;66(1):41-8, (2005).
- Raison CL, Capuron L., Miller AH.** Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*;19(2): 105-23, (2005).
- Remlinger-Molenda A, et al.** Neuroimmunology of bipolar affective disorder. *Psychiatr Pol*. 2010 Jan-Feb;44(1):27-38.
- Renard F, Autier M., Doumont D.** L'hépatite C en Belgique, comment améliorer le dépistage et la prévention ? UCL-RESO, juin (2005).
- Rifai M.** Interferon- α treatment of hepatitis C patients with psychiatric illness: Evidence-based risk-benefit assessment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*,7(2):74-75, (2005).
- Rogers D., PharmD, BCPS, Ronald Pies, MD.** General medical drugs associated with depression. *Psychiatry (Edgmont)*, December; 5(12): 28-41, (2008).
- Schaefer M., Friebe A.** Three cases of successful tryptophan add-on or monotherapy of hepatitis C and IFN-alpha-associated mood disorders. *Psychosomatics*, Sept-Oct; 49(5):442-6, (2008).
- Shelton R., Miller A.** Eating ourselves to death and despair: The contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog. Neurobiol.* doi: 10.1016/j.pneurobio. 2010.04.004, (2010).
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 5(9):558-67(2005).
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F.** Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. Sep 15;365(11):1014-24 (2011).
- Wu PL, et al.** Manic episode associated with citalopram therapy for interferon-induced depression in a patient with chronic hepatitis C infection. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Jul-Aug;29(4):374-6.
- Yarlagadda A., Alson E., Clayton A.** The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)*, November; 6(11):18-22, (2009).
- Yawn B., Wollan P.** 10-year trends in the diagnosis and treatment of hepatitis C and concomitant mental health disorders: 1995 to 2005. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10(5):349-354, (2008).
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M.** Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. Jun 23;364(25):2417-28 (2011).

Auteur correspondant :

Dr Melody SAUSSEZ

Service de Psychiatrie Adulte à l'UCL,
1, rue Christine, 1000 Bruxelles,
Tél : 0479/689969

Melosaussez@hotmail.com

L'efficacité
dans le traitement
de la manie,
au-delà des symptômes*

TROUBLE BIPOLAIRE

Sycrest® (asenapine)

Comprimés sublinguaux 5 et 10 mg

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sycrest 5 mg & 10mg comprimés sublinguaux, Maléate d'asenapine. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Sycrest est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** *Posologie :* Episode maniaque : La posologie initiale recommandée de Sycrest en monothérapie est de 10 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être réduite à 5 mg deux fois par jour en fonction de l'évaluation clinique. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour. *Informations complémentaires relatives aux populations spéciales :* Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Sycrest chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des données limitées de sécurité sur Sycrest chez les patients adolescents sont disponibles. Une étude pharmacocinétique a été menée chez des patients adolescents. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Patients âgés :* Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Des données limitées d'efficacité chez des patients âgés de 65 ans et plus sont disponibles. Les données pharmacocinétiques disponibles sont décrites à la rubrique 5.2. *Patients insuffisants rénaux :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il n'y a pas de donnée avec l'asenapine chez les patients insuffisants rénaux sévères avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. *Patients insuffisants hépatiques :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La possibilité d'une élévation des taux plasmatiques d'asenapine ne peut être exclue chez certains patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et il est conseillé de prendre des précautions. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une augmentation de l'exposition à l'asenapine d'un facteur sept a été observée. Par conséquent, Sycrest n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. *Mode d'administration :* Le comprimé ne doit pas être extrait de la plaquette tant que le patient n'est pas prêt à le prendre. Les mains doivent être sèches avant de toucher le comprimé. Le comprimé ne doit pas être poussé à travers la plaquette thermoformée. La plaquette thermoformée ne doit être ni découpée, ni déchirée. La languette de couleur doit être décollée et le comprimé doit être extrait doucement. Le comprimé ne doit pas être écrasé. Pour garantir une absorption optimale, le comprimé sublingual de Sycrest doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution totale. Le comprimé se délitera dans la salive en quelques secondes. Les comprimés sublinguaux de Sycrest ne doivent être ni mâchés, ni avalés. Il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration. Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments, Sycrest doit être pris en dernier. Le traitement par Sycrest n'est pas conseillé chez les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ce mode d'administration, étant donné que la biodisponibilité de l'asenapine lorsqu'elle est avalée est faible (< 2 % avec une forme comprimé oral). **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par asenapine sont la somnolence et l'anxiété. Les incidences des effets indésirables (EI) associés au traitement par asenapine sont représentées dans le tableau suivant. Le tableau présente les effets indésirables signalés lors des essais cliniques et/ou après la commercialisation. Tous les EIs sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et fréquence ; très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence de ces effets indésirables signalés depuis la commercialisation ne peut pas être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés. Aussi, la fréquence de ces effets indésirables est répertoriée comme « indéterminée ». Classe de systèmes d'organes : Affections hématologiques et du système lymphatique : *Rare :* Neutropénie ; Affections du système immunitaire : *Fréquence indéterminée :* Réactions allergiques ; Troubles du métabolisme et de la nutrition : *Fréquent :* Prise de poids, Augmentation de l'appétit ; *Peu fréquent :* Hyperglycémie ; Affections psychiatriques : *Très fréquent :* Anxiété ; Affections du système nerveux : *Très fréquent :* Somnolence ; *Fréquent :* Dystonie, Akathisie, Dyskinésie, Parkinsonisme, Sédation, Etourdissements, Dysgueusie ; *Peu fréquent :* Syncope, Crise d'épilepsie, Troubles extrapyramidaux, Dysarthrie ; *Rare :* Syndrome malin des neuroleptiques ; Affections oculaires : *Rare :* Troubles de l'accommodation ; Affections cardiaques : *Peu fréquent :* Bradycardie sinusale, Bloc de branche, Intervalle QT prolongé sur l'électrocardiogramme ; Affections vasculaires : *Peu fréquent :* Hypotension orthostatique, Hypotension ; Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : *Rare :* Embolie pulmonaire ; Affections gastro-intestinales : *Fréquent :* Hypoesthésie buccale ; *Peu fréquent :* Langue gonflée, Dysphagie, Glossodynie, Paresthésie buccale ; Affections hépato-biliaires : *Fréquent :* Alanine, aminotransférase augmentée ; Affections musculo-squelettiques et systémiques : *Fréquent :* Rigidité musculaire ; *Rare :* Rhabdomyolyse ; Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : *Fréquence indéterminée :* Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6) ; Affections des organes de reproduction et du sein : *Peu fréquent :* Dysfonctionnement sexuel, Aménorrhée ; *Rare :* Gynécomastie, Galactorrhée ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : *Fréquent :* Fatigue. *Description d'effets indésirables sélectionnés :* *Symptômes extrapyramidaux (SEP) :* Dans les essais cliniques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était plus élevée chez les patients traités par asenapine par rapport à ceux traités par placebo (15,4 % vs 11,0 %). Dans les essais à court terme (6 semaines) dans la schizophrénie, il semble y avoir une relation dose-réponse pour l'akathisie chez les patients traités par asenapine, et pour le parkinsonisme, il y avait une tendance augmentée avec des posologies plus élevées. *Prise de poids :* Dans l'ensemble des études cliniques à court terme et à long terme dans la schizophrénie et les manies bipolaires, la variation moyenne du poids corporel pour l'asenapine était de 0,8 kg. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids ≥ 7 % entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur la schizophrénie était de 5,3 % pour l'asenapine comparée à 2,3 % pour le placebo. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids ≥ 7 % entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur les troubles maniaques bipolaires était de 6,5 % pour l'asenapine comparée à 0,6 % pour le placebo. *Hypotension orthostatique :* L'incidence de l'hypotension orthostatique chez les sujets âgés était de 4,1 % comparée à 0,3 % dans la population de l'étude combinée de phase 2/3. *Enzymes hépatiques :* Des élévations transitoires, asymptomatiques des transaminases hépatiques, de l'alanine transférase (ALAT), de l'aspartate transférase (ASAT) ont été fréquemment observées, particulièrement au début du traitement. *Autres conclusions :* Des effets cérébro-vasculaires ont été observés chez les patients traités par asenapine mais il n'a pas été démontré une incidence augmentée par rapport à celle qui était attendue chez des adultes entre 18 et 65 ans. L'asenapine a des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie et une paresthésie buccales peuvent apparaître directement après administration et se dissipent habituellement en 1 heure. Depuis la commercialisation, il a été rapporté des réactions sévères d'hypersensibilité chez des patients traités par asenapine, comprenant un gonflement de langue et de gorge (oedème pharyngé). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** N.V. Organon. **Délivrance :** sur prescription médicale. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/11/10/640/001-006. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 10/2011.

* Efficacité à long terme associée à un profil métabolique neutre.

Lundbeck



Your partner
in **Psychiatry**
and **Neurology**

Sipralexa[®]
escitalopram

AZILECT[®]
rasagiline

Sycrest[®] (asenapine)

Ebixa[®]
memantine

Cipramil[®]

Clopixol[®]

Redomex[®]

Fluanxol[®]

Fluanxol Depot[®]

Clopixol Acutard[®]

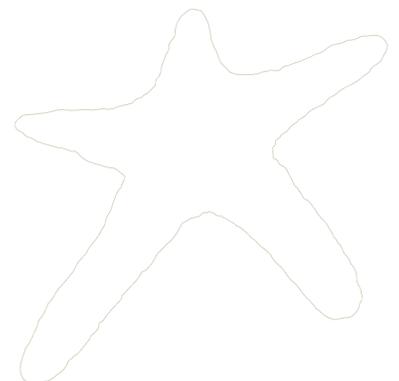
Nortrilen[®]

Deanxit[®]

Redomex Diffucaps[®]

Clopixol Depot[®]

Serdolect[®]



De la nécessaire révision des concepts psychanalytiques à la lumière des traumas du XX^e siècle (Guerres, génocides, etc.)

G. Haddad (Bruxelles 15 juin 2012)

La psychanalyse a manifestement perdu quelque chose du lustre que fut le sien il y a un demi-siècle. Ce déclin s'explique certes par des causes externes, l'humeur de l'époque étant à l'économie, donc à la rapidité du traitement. Mais il possède aussi ses causes internes.

J'en vois deux principalement. D'abord les querelles intestines qui ont conduit à des scissions sans fin et à l'émiettement des sociétés psychanalytiques, émiettement qui serait un moindre mal si les différentes chapelles avaient accepté de dialoguer entre elles, ce qui n'est pas le cas, chaque chapelle se considérant comme se suffisant à elle-même. Ces scissions s'inscrivent dans l'histoire mouvement de la psychanalyse qui connut deux schismes majeurs, celui qui sépara Freud et Jung puis l'exclusion de Lacan de l'IPA. Ces cassures originelles ont été à l'origine de l'émiettement sans fin des groupes analytiques.

D'où l'intérêt de ces rencontres bruxelloises - la seconde à laquelle je participe avec chaque fois un grand plaisir - effort sans doute modeste, pour pallier à ces hémorragies.

Je vois une seconde cause à ce déclin. Ce serait le non-renouvellement des concepts analytiques, la non-prise en compte des données nouvelles de la subjectivité contemporaine. Parmi ces données nouvelles, il y a celles qui résultent du renouveau du sentiment religieux, allant jusqu'au fanatisme et même au terrorisme, sentiment religieux dont Freud n'a pas voulu tenir compte, position qui fut une des causes principales du divorce entre Freud et Jung.

De ce point de vue, la position de Lacan apparaît comme intermédiaire entre celles de Freud et de Jung. Non seulement Lacan a insisté sur la question du sentiment religieux qu'il identifiait à l'Oedipe, il a de surcroît avancé l'importante notion d'Autre jouissance, non phallique, qui relève du féminin psychologique, notion chère à nos amis junguïens et à Michel Cazenave en particulier.

Autre donnée nouvelle, l'évolution du rapport de l'homme au travail, qui entraîne des pathologies nouvelles, comme le burn-out, face auquel nous sommes plutôt désarmés.

Il y a enfin, celles qui résultent des traumatismes historiques massifs subis par les hommes au cours du XX^e siècle, traumatismes dont les effets se sont mystérieusement transmis aux descendants de ceux qui les ont directement subis. Parmi ces traumatismes, il y a en premier lieu le phénomène concentrationnaire dont Lacan, dans le texte fondateur de son école « Proposition d'Octobre 1967, définit comme le Réel de notre temps sur lequel, poursuit-il, nos penseurs ne se sont pas assez « concentrés ». Des analystes comme Bruno Bettelheim,

Shamaï Davidson et certains analystes en France et ailleurs ont tenté d'attirer l'attention sur ce facteur mais sans rencontrer beaucoup d'écho.

Les génocides, conséquence de l'apparition d'un nouveau discours, le totalitarisme que l'on ne peut réduire à une simple variante du discours du maître, les déportations et camps de concentration, ces facteurs nouveaux et massifs ne peuvent pas ne pas avoir entraîné des modifications de la psyché humaine.

Freud s'est longuement arrêté dans son étude des structures de groupe, aux modèles de l'armée et de l'Eglise, modèles de type pyramidal. Or le discours totalitaire, tel que décrit par Hanna Arendt, ne correspond pas à cette structure où l'instance dirigeante est facilement identifiable. Dans le modèle totalitaire, hérité de l'organisation bureaucratique poussée à l'extrême, la notion de responsabilité devient difficilement situable, même si la présence d'un Führer ou d'un Duce, masque cette dissolution de la responsabilité. On a pu le constater dans les procès de tous les dirigeants nazis.

Si les systèmes totalitaires ont apparemment disparu, du moins en Occident, ils n'en ont pas moins influencé, d'une manière diffuse, l'organisation et la structure de nos sociétés actuelles.

Selon Lacan, l'inconscient humain résulte des effets des discours sur un sujet. Si donc le discours a changé, on peut prévoir que certaines structures, certaines formations de l'Inconscient ont, elles aussi, changé.

C'est à esquisser certains de ces changements que j'ai consacré mon dernier essai intitulé⁽¹⁾ Lumière des astres éteints/ La psychanalyse face au Camp. Je l'ai fait à partir d'une expérience clinique s'étalant sur plus de trente ans, et à partir d'un cas princeps, celui d'une dame qui va retrouver au cours de sa cure la mémoire de son enfance. Après bien des crises, elle se souvint qu'elle fut déportée avec sa mère, laquelle n'a pas survécu à son enfermement dans un camp.

Il m'est ainsi apparu que l'amnésie que l'on peut définir comme une page manquante dans le livre de la mémoire peut, dans certains cas, se présenter sous la forme d'une mémoire feuilletée. Cette patiente m'a en effet avancé une série de représentations successives de son passé, qui vont s'annuler l'une après l'autre avant la révélation finale du traumatisme majeur du camp. Elle me parlera ainsi, dans un premier temps, d'un père héroïque résistant en Yougoslavie au côté de Tito. Ce résistant se révélera ultérieurement, n'avoir été qu'un déporté pour cause ethnique, devenu un personnage tyrannique à l'égard de sa fille, laquelle finira par avouer qu'il n'était pas son père mais son oncle, etc.

Ce feuilletage, qui rappelle celui que l'on trouve dans le grand

roman de William Styron, *Le choix de Sophie*, semble répondre à la nécessité pour le sujet d'une série de fictions qui lui permettent de s'accoutumer progressivement à l'insoutenable horreur de son traumatisme. Ce feuilletage m'a mis sur une autre piste, celle des dégâts que subit l'image corporelle au cours d'un traumatisme de ce type.

L'image corporelle a pour fonction essentielle l'unification du corps perçu par l'infans comme morcelé. Cette unification est fondatrice de toutes nos représentations, en particulier celles de notre histoire.

Le camp de concentration a provoqué chez le déporté l'éclatement de cette image spéculaire unifiante, l'éclatement du moi. Or, nous vivons un temps où toutes les limites, les frontières – qui ne sont que la projection des limites du corps – sont mises en question. D'où un malaise généralisé avec corrélativement la montée du racisme.

Je ne peux évidemment pas rapporter dans le temps imparti l'ensemble des leçons que j'ai cru pouvoir tirer de ce cas.

Je m'arrêterai à deux d'entre elles. L'expérience du camp a entraîné une très grave crise du lien social en ceci qu'elle a détruit le minimum de confiance en l'autre, sans lequel la vie collective devient impossible. Ceci a des conséquences concrètes, en particulier sur le plan politique.

Je me suis ainsi longuement attardé sur un des problèmes géopolitiques majeurs actuels, à savoir le problème israélo-palestinien. Pour cela, j'ai utilisé les travaux d'un psychiatre-psychanalyste israélien, Shammaï Davidson, qui a consacré toute sa vie au traitement des rescapés des camps de la mort et dont beaucoup ont trouvé refuge en Israël.

Davidson a montré que l'interaction complexe entre ces déportés et la population israélienne ou sabra qui n'a pas été directement confrontée aux camps, interaction qui a traversé différents moments, a abouti à la formation d'une sorte de complexe collectif au cœur de la mentalité israélienne actuelle, et qui se présente sous forme de triptyque :

- 1) N'avoir jamais confiance en personne, y compris en ses meilleurs amis, et ne compter, pour sa défense, que sur soi.
- 2) Ne jamais rien céder.
- 3) Être indifférent à la souffrance d'autrui, ayant soi-même connu la souffrance la plus extrême.

Une autre conséquence des génocides a été la transmission aux générations ultérieures du traumatisme vécu.

Il y a, bien sûr, la transmission officielle, celle des livres, des films, des émissions radio-télévisuelles, transmission officielle qui connaît une sorte d'inflation, accompagnée d'une sorte d'impératif surmoïque : « n'oubliez jamais ce qui nous est arrivé ! Le devoir de mémoire ! ».

La raison officielle de cet impératif serait d'empêcher que cela ne se reproduise. En vérité, cet impératif est devenu d'un usage idéologique suspect, entraînant dans des couches de plus en plus larges, un refus de cette mémoire parce que celle-ci peut

masquer les tragédies se produisant sous nos yeux.

Mais il y a une transmission bien plus grave, transmission intime qui s'opère au sein des familles et qui peut produire certains ravages.

L'un d'entre eux est celui d'entraîner, souvent inconsciemment, le refus d'occuper une place parentale, celle de père ou de mère.

On connaît le livre de l'écrivain hongrois Imre Kertész, prix Nobel de littérature, *Kaddish pour un enfant qui ne naîtra pas*, dans lequel l'auteur hurle à sa femme son refus de lui donner l'enfant que celle-ci désire.

J'ai reçu récemment une patiente arménienne, Dominique, quinquagénaire. Elle me consulte justement après avoir lu mon dernier livre. La famille de ses grands-parents avait été décimée par le génocide. Son grand-père avait même eu le crâne fendu par un coup de sabre turc, le laissant pour mort. Miraculeusement, il survécut à sa blessure, fut transporté dans des conditions peu claires dans un hôpital de Damas, où il fut opéré et soigné. Peu après, il trouva refuge à Marseille, où il se maria et eut des enfants. A son tour, un de ses fils épousa une jeune fille d'origine corse, eut plusieurs enfants dont Dominique, ma patiente, sans enfants.

Dominique me raconte que son grand-père, qu'elle a connu, ne parlait jamais de ce qu'il avait vécu, du massacre de ses proches. Et pourtant, me dit-elle, sa douleur était palpable et il l'a transmise à mon père qui porte jusqu'à ce jour la douleur secrète de son père, et à mon tour je la porte.

« Et vous n'avez pas voulu, vous-même, que cette douleur secrète se transmette à la génération suivante »

Ces mots déclenchent chez Dominique un torrent de larmes.

A travers cet exemple, parmi tant d'autres venus me consulter, je découvre ce phénomène étrange de la transmission du trauma des génocides qui ont ponctué le XX^{ème} siècle, trauma qui irradie verticalement selon les générations, mais aussi horizontalement à des personnes qui n'ont pas été directement touchées, mais qui en sont les contemporains.

On peut, dès lors, poser la question de savoir si la langueur qui frappe l'Europe, n'est pas, en définitive, la conséquence méconnue de ces massacres racistes dont elle a été le théâtre.

Références

G. Haddad - *Lumière des astres éteints*. Ed. Grasset

Jacques Lacan - *Le stade du miroir*, in *Écrits*, Ed Seuil

Proposition d'octobre 1967, in *Autres écrits*, Ed Seuil

Hannah Arendt - *Le système Totalitaire*

Primo Levi - *Si c'est un homme*

Lorsque Jung parle du « privilège de ceux qui sont possédés »

Michel CAZENAVE

Lorsque Jung parle du « privilège de ceux qui sont possédés », et si nous voulons faire notre profit de cette phrase, il faut bien avoir en tête la distinction qui a été universellement admise, hors les tous derniers siècles de notre culture, entre la *mauvaise* et la *bonne folie* – celle dont Platon déclarait déjà dans le dialogue du *Phèdre* que c'était « un bienfait pour l'humanité ».

Pour nous, aujourd'hui, mais à la suite d'un processus séculaire que Michel Foucault avait bien repéré en son temps, le terme *folie* équivaut à *psychose*. Mais ne s'agit-il pas là d'une réduction hasardeuse, qui ne va de soi que dans le contexte qui est le nôtre, et par rapport à la façon, très instrumentale, dont nous avons défini la « raison » ?

Et sommes-nous si sûrs que c'est bien la même chose, que de détruire la raison (du côté de la psychose), ou de la dépasser après en avoir reconnu les limites (ce que l'on dénomme d'habitude la *mystique* : mais on peut s'appuyer aussi bien, de ce point de vue, sur l'enquête kantienne des *Critiques*, que sur les considérations du fondateur du néo-platonisme, de Plotin, dans les *Ennéades*) ?

Lorsque Jacopone da Todi, dans ses *Laudi*, parle du « non-moi », on voit bien qu'il réfère à saint Paul dans l'*Épître aux Colossiens*, lorsque ce dernier déclare qu'il ne vit plus, mais que c'est le Christ qui vit en lui ; lorsque maître Eckhart parle de la nécessaire naissance de l'âme en Dieu, après tout le processus qu'il analyse du complet « dénuement » et de la *gelassenheit* (le détachement de soi-même et de l'image traditionnelle de Dieu que l'on véhiculait de son temps, afin de « laisser advenir » le principe de tout selon sa « grâce » et son mode), il parle certes d'une « possession » par de l'Autre radical, d'une présence en l'âme d'une altérité sans conteste – mais à strictement parler, d'une altérité qui nous fonde, d'une altérité qui nous fait passer du « moi » au *je* authentique, dans la mesure où, comme l'écrivait déjà Rimbaud dans sa correspondance, « *Je est un autre* ».

« Être possédé », dans ce sens, à la sortie d'épreuves souvent très difficiles où l'âme risque d'être submergée et emportée par le flot de ce qui la dépasse, c'est accueillir ce qui nous est à la lettre transcendant, ce que l'on a communément appelé la manifestation en nous des « dieux » ou des « esprits », c'est admettre que toute notre connaissance réside en ce que Nicolas de Cues appelait une « docte ignorance ».

Il va de soi que nous traversons là une période de « chaos », de « démembrement », de « dépècement » de la personnalité que nous nous étions construite pour nous adapter à la société ambiante : et qui ne voit que nous sommes ici très proches de l'épisode psycho-pathologique que doivent traverser les chamanes (ce pourquoi, sans doute, dans la plus grave des incompréhensions, on avait inventé à leur propos la notion *ad hoc* de « psychose glaciaire »), dans l'immédiate proximité de la *nigredo* de l'alchimie ou de ce que, à son plus haut degré, Jean de la Croix a dénommé la « traversée de la nuit obscure » ?

Ou sans doute, reprenant le terme à Ellenberger dans son *Histoire de l'Inconscient*, faudrait-il parler de *maladie créatrice* ?

On connaît certainement la façon dont Jung lui-même, après sa rupture d'avec Freud, dans un épisode quasiment paraphrénique, a consigné dans son *Livre Rouge* cette navigation dans ce qu'il ne craint pas d'appeler une « folie divine », écrivant au passage qu'« un tel homme, tu peux dire qu'il est fou, car il l'est : il est devenu une vague et a perdu son aspect humain... »

Toute la différence, ici, tient à la constitution du « moi », et à sa capacité à résister à la violence de l'inconscient. Comme Jung l'a écrit encore dans *Ma Vie*, c'est une question de « force brute », et seuls en réchappent et en cueillent les fruits ceux qui ont un lien assuré avec ce monde, et qui l'habitent totalement.

Pour les autres, c'est-à-dire pour ceux que Jung nomme, en reprenant le terme à Levy-Bruhl, les « primitifs » (quelle que soit leur culture par ailleurs, et combien de ces primitifs dans nos sociétés dites « évoluées » !) la « mauvaise folie » a toutes les caractéristiques d'un « grand rêve » pris au pied de la lettre : ils ont le « privilège » d'être possédés par des puissances autres dont ils croient qu'elles participent directement de leur existence ; autrement dit, ils côtoient une réalité que la majorité des humains a oubliée, tout en se révélant incapables de « négocier » avec elle.

D'où la question que l'on peut se poser, et que Lacan suggère à son tour dans son *Séminaire XXIII* (le *synthome*, qui n'entend que cela désigne aussi le *saint homme* ?) : les « psychotiques » n'ont-ils pas accès, *sans le savoir en conscience*, à des régions du réel qui nous demeurent fermées ? Et n'y a-t-il pas en définitive une évidente parenté, en même temps qu'une irrémédiable différence, entre la psychose et la mystique, entre les deux formes de folie que l'homme a toujours connues au long de son histoire ?

Références

B. Hell et E. Collot : *Soigner les âmes* (Paris, Dunod, 2011),
Platon, *Le Phèdre*, in *Platon* : Oeuvres complètes (Paris, Flammarion, ed. Luc Brisson, 2008),

Carl Gustav Jung, *Livre Rouge* (Paris, L'iconoclaste/Compagnie du Livre Rouge, 2011)

C. G. Jung : *Psychogenèse des maladies mentales* (Paris, Albin Michel, 2001).

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 soumis pour publication seront adressés au
Prof William Pitchot,
Rédacteur en Chef,
Psychiatrie et Psychologie
médicale, 4020 Liège

uniquement par e-mail à :
wpitchot@chu.ulg.ac.be

Chaque article sera soumis à au moins deux rapporteurs. La réponse du Comité de lecture parviendra aux auteurs dans un délai de trois mois après réception du manuscrit.

Lors de la soumission, les auteurs fourniront une adresse électronique et une version informatisée de leur article en fichier WORD. Les figures doivent être classées à part, en format JPEG.

Après acceptation de l'article par le Comité de Lecture, les éventuelles corrections et modifications devront être transmises dans les plus brefs délais au mail suivant :

Gillin.correction@gmail.com
Sauf exception, seules seront admises des corrections mineures.

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^{ère} 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^{ème} page : Titre de l'article (français et anglais), un résumé en anglais, ainsi que quelques mots-clefs repris dans l'Index Medicus.

Pour les pages suivantes : l'article, suivi d'un résumé en français et en néerlandais, et enfin, la bibliographie

Dans un **dossier séparé de l'article en word**, les figures (graphiques, photos) seront fournies **uniquement en format JPEG**.

Les tableaux et 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 secondes.

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 et titre de l'article suivis de "in"; viennent ensuite les noms des Editeurs scientifiques - suivis de "(ed)" ou "(eds)", le titre du livre, la maison d'édition, la ville d'édition, l'année d'édition, et les pages du chapitre.

Pour les références Internet : titre général du site, adresse web complète de la page visitée, date de la consultation du site.

La reproduction des documents déjà publiés devra être accompagnée de la permission des auteurs et des éditeurs qui en ont le copyright.

SHAPING A

Maintenir le fonctionnement ^{1,2,3}
Action rapide ^{3,4}
Confortable pour le patient ⁵
Facile à administrer ⁵



PP XEPLION® - Seringue préremplie

25 mg	€ 127,58	100 mg	€ 375,56
50 mg	€ 238,65	150 mg	€ 543,11
75 mg	€ 313,48	150 mg + 100 mg Starterpack	€ 909,63

ONCE-MONTHLY prolonged release suspension for injection

XEPLION®
paliperidone palmitate

SHAPING A FUTURE

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: XEPLION 25 mg, suspension injectable à libération prolongée. XEPLION 50 mg, suspension injectable à libération prolongée. XEPLION 75 mg, suspension injectable à libération prolongée. XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée. XEPLION 150 mg, suspension injectable à libération prolongée. XEPLION 150 mg et XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque seringue préremplie contient 39 mg de palmitate de paliperidone équivalent à 25 mg de paliperidone. Chaque seringue préremplie contient 78 mg de palmitate de paliperidone équivalent à 50 mg de paliperidone. Chaque seringue préremplie contient 117 mg de palmitate de paliperidone équivalent à 75 mg de paliperidone. Chaque seringue préremplie contient 156 mg de palmitate de paliperidone équivalent à 100 mg de paliperidone. Chaque seringue préremplie contient 234 mg de palmitate de paliperidone équivalent à 150 mg de paliperidone. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Suspension injectable à libération prolongée. La suspension est de couleur blanche à blanc cassé. La suspension est de pH neutre (environ 7,0). **Indications thérapeutiques:** XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la paliperidone ou la rispéridone. Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la paliperidone ou à la rispéridone orale, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychologiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Les doses initiales de XEPLION recommandées sont de 150 mg au jour 1 du traitement et de 100 mg une semaine plus tard (jour 8). Les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 75 mg; certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle recommandé allant de 25 à 150 mg en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. Les patients en surpoids ou obèses peuvent avoir besoin de doses comprises dans l'intervalle supérieur. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier. Un ajustement de la dose d'entretien peut être effectué mensuellement. Lors des ajustements de dose, les propriétés de libération prolongée de XEPLION doivent être prises en compte, car l'effet complet des doses d'entretien peut ne pas être observé avant plusieurs mois. **Substitution de la paliperidone orale ou de la rispéridone orale par XEPLION:** La paliperidone orale ou la rispéridone orale précédemment administrée peut être arrêtée au moment de l'instauration du traitement par XEPLION. XEPLION doit être instauré comme début de la rubrique 'Posologie et mode d'administration' ci-dessous. **Substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée par XEPLION:** Lors de la substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée, initier le traitement par XEPLION à la place de l'injection suivante programmée. XEPLION doit ensuite être poursuivi à intervalles mensuels. Le schéma posologique d'instauration de la première semaine incluant les injections intramusculaires (jour 1 et 8, respectivement) décrit en rubrique 'Posologie et mode d'administration' ci-dessus n'est pas nécessaire. Les patients précédemment stabilisés par différentes doses de rispéridone injectable à action prolongée peuvent atteindre une exposition à la paliperidone similaire à l'état d'équilibre lors d'un traitement d'entretien par des doses mensuelles de XEPLION comme suit: Doses de rispéridone injectable à action prolongée et de XEPLION requises pour atteindre une exposition à la paliperidone similaire à l'état d'équilibre: Dose précédente de rispéridone injectable à action prolongée / injection de XEPLION: 25 mg toutes les 2 semaines / 150 mg tous les mois, 37,5 mg toutes les 2 semaines / 75 mg tous les mois, 50 mg toutes les 2 semaines / 100 mg tous les mois. L'arrêt des médicaments antipsychotiques doit être effectué conformément aux informations de prescription associées. Si XEPLION est interrompu, ses propriétés de libération prolongée doivent être prises en compte. Comme avec les autres médicaments antipsychotiques, il est recommandé de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un traitement contre les symptômes extrapyramidaux (SE). **Oubli de doses; Éviter l'oubli de doses:** Il est recommandé que la seconde dose d'instauration de XEPLION soit administrée une semaine après la première dose. Afin d'éviter un oubli de dose, les patients peuvent recevoir la seconde dose 2 jours avant ou après l'échéance de la première semaine (jour 8). De même, il est recommandé que la troisième injection et les injections suivantes après le schéma d'instauration soient administrées mensuellement. Pour pallier à un oubli d'une dose mensuelle, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 7 jours avant ou après l'échéance mensuelle. Si la date de la seconde injection de XEPLION (jour 8 ± 2 jours) est oubliée, la recommandation d'instaurer à nouveau le traitement dépend de la durée qui s'est écoulée depuis la première injection reçue par le patient. **Oubli de la seconde dose d'instauration (c.4 semaines après la première injection):** Si moins de 4 semaines se sont écoulées depuis la première injection, alors le patient devra recevoir la seconde injection de 100 mg dans le muscle deltoïde dès que possible. Une troisième injection de 75 mg de XEPLION dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier devra être administrée 5 semaines après la première injection (quelle que soit la date de la seconde injection). Par la suite, le cycle mensuel normal des injections dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité, sera poursuivi. **Oubli de la seconde dose d'instauration (4 à 7 semaines après la première injection):** Si 4 à 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de XEPLION, reprendre le traitement par deux injections de 100 mg comme suit: 1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible. 2. une autre injection dans le muscle deltoïde une semaine plus tard. 3. reprise du cycle mensuel normal des injections dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Oubli de la troisième dose d'instauration (c.7 semaines après la première injection):** Si plus de 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de XEPLION, recommencer le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de XEPLION. **Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (1 mois à 6 semaines):** Après l'instauration, le cycle d'injection de XEPLION recommandé est mensuel. Si moins de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection, alors la dose précédemment stabilisante devra être

administrée dès que possible, suivie par des injections à intervalles mensuels. **Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (c.6 semaines à 6 mois):** Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection de XEPLION, la recommandation est la suivante: **Pour les patients stabilisés par des doses allant de 25 à 100 mg:** 1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible de la même dose que celle par laquelle le patient était précédemment stabilisé. 2. une autre injection dans le muscle deltoïde (même dose) une semaine plus tard (jour 8). 3. reprise du cycle mensuel normal des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Oubli d'une dose d'entretien mensuelle (c.6 mois):** Si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière injection de XEPLION, recommencer le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de XEPLION. **Populations particulières; Patient âgé:** L'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. En général, la posologie de XEPLION recommandée pour les patients âgés présentant une fonction rénale normale est la même que celle des patients adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, un ajustement posologique peut être nécessaire (voir insuffisance rénale). **Insuffisance rénale:** XEPLION n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine ≥ 50 à < 80 ml/min), les doses initiales de XEPLION recommandées sont de 100 mg au jour 1 du traitement et 75 mg une semaine plus tard, les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 50 mg dans un intervalle allant de 25 à 100 mg en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. XEPLION n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance de la créatinine < 50 ml/min). **Insuffisance hépatique:** D'après l'expérience acquise avec la paliperidone orale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La paliperidone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients. **Autres populations particulières:** Aucune adaptation posologique de XEPLION n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique ou chez les fumeurs. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de XEPLION chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** XEPLION est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. L'administration doit être effectuée par une injection unique. La dose ne doit pas être administrée par des injections séparées. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire ou sous-cutanée. Les doses d'instauration des jours 1 et 8 doivent être administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et vice versa) doit être envisagé en cas de douleur au site d'injection et si la gêne associée n'est pas bien tolérée (voir rubrique 'Effets indésirables'). Il est également recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit (voir ci-dessous). **Pour les instructions relatives à l'utilisation et la manipulation de XEPLION, voir la notice (information destinée aux professionnels de santé).** **Administration dans le muscle deltoïde:** La taille de l'aiguille recommandée pour les administrations initiales et d'entretien de XEPLION dans le muscle deltoïde est déterminée par le poids du patient. Pour les patients ayant un poids ≥ 90 kg, l'aiguille de 11/2 pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm) est recommandée. Pour ceux ayant un poids < 90 kg, l'aiguille de 1 pouce 23 Gauge (25,4 mm x 0,64 mm) est recommandée. Les injections dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes. **Administration dans le muscle fessier:** La taille de l'aiguille recommandée pour l'administration d'entretien de XEPLION dans le muscle fessier est l'aiguille de 11/2 pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm). L'administration doit être faite dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Les injections dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été: insomnie, céphalée, prise de poids, réactions au site d'injection, agitation, somnolence, akathisie, nausée, constipation, sensation de vertige, tremblement, vomissement, infection des voies aériennes supérieures, diarrhée et tachycardie. Parmi ces effets indésirables, l'akathisie est apparue dose-dépendante. Les effets suivants ont tous été EI rapportés chez les patients traités par XEPLION au cours des essais cliniques. Les termes et fréquences suivants sont utilisés: **très fréquent** ($\geq 1/10$), **fréquent** ($\geq 1/100$, $< 1/10$), **peu fréquent** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), **rare** ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), **très rare** ($< 1/10000$) et **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations: **Fréquent:** infection des voies aériennes supérieures. Affections du système immunitaire: **Peu fréquent:** hypersensibilité. Affections endocriniennes: **Peu fréquent:** hyperprolactinémie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: **Fréquent:** prise de poids, glucose sanguin augmenté, augmentation des triglycérides sanguins. **Peu fréquent:** hypoglycémie, hypernatrémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, augmentation du taux de cholestérol. Affections psychiatriques: **Très fréquent:** insomnie. **Fréquent:** agitation. **Peu fréquent:** cauchemar. Affections du système nerveux: **Très fréquent:** céphalée. **Fréquent:** dystonie, parkinsonisme, akathisie, dyskinesie, double extrapyramidal, tremblement, sensation de vertige, somnolence. **Peu fréquent:** syncope, convulsion, dyskinesie tardive, dysarthrie, hypersensibilité psychomotrice, vertige orthostatique, léthargie. **Rare:** syndrome malin des neuroleptiques, accident vasculaire cérébral. Affections oculaires: **Peu**

fréquent: vision trouble. **Rare:** réversion oculaire, trouble du mouvement oculaire. Affections de l'oreille et du labyrinthe. **Peu fréquent:** vertige. Affections cardiaques: **Fréquent:** tachycardie. **Peu fréquent:** tachycardie sinusale, trouble de la conduction, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, anomalie à l'électrocardiogramme. Affections vasculaires: **Fréquent:** hypertension. **Peu fréquent:** hypotension orthostatique. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** vomissement, gêne abdominale/douleur abdominale haute, diarrhée, nausée, constipation, mal de dent. **Peu fréquent:** sécheresse buccale. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** rash. **Peu fréquent:** urticaire, prurit généralisés, prurit. **Rare:** éruption d'origine médicamenteuse. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** douleur dorsale, douleur aux extrémités. **Peu fréquent:** myalgie, raideur articulaire. Affections des organes de reproduction et du sein: **Peu fréquent:** gynécomastie, dysfonctionnement érectile, dysfonctionnement sexuel, galactorrhée, aménorrhée, irrégularités menstruelles, trouble menstruel, menstruation retardée. **Rare:** écoulement mammaire. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** asthénie, induration au site d'injection, fatigue, douleur au site d'injection. **Peu fréquent:** prurit au site d'injection. **Rare:** douleur au site d'administration, réaction au site d'administration, nodules au site d'injection. La liste suivante correspond aux autres effets indésirables qui ont été rapportés avec la paliperidone orale: Infections et infestations: **Fréquent:** rhinopharyngite. **Peu fréquent:** infection des voies urinaires, rhinite. Affections du système immunitaire: **Rare:** réaction anaphylactique. Affections psychiatriques: **Fréquent:** trouble du sommeil. Affections du système nerveux: **Rare:** accident ischémique transitoire, état de Grand Mal épileptique. Affections cardiaques: **Peu fréquent:** arythmie sinusale. **Rare:** bloc de branche gauche. Affections vasculaires: **Peu fréquent:** hypotension. **Rare:** ischémie. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: **Fréquent:** toux, douleur pharyngolaryngée, congestion nasale. **Fréquence indéterminée:** pneumonie d'aspiration. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** dyspepsie. **Peu fréquent:** flatulence. **Rare:** occlusion de l'intestin grêle. **Fréquence indéterminée:** gonflement de la langue. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Rare:** angio-œdème, éruption papulaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** arthralgie. **Peu fréquent:** douleur musculo-squelettique. Affections du rein et des voies urinaires: **Peu fréquent:** rétention urinaire. **Rare:** incontinence urinaire. Affections gravidiques périnatales et néonatales: **Fréquence indéterminée:** syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. Affections des organes de reproduction et du sein: **Rare:** engorgement mammaire, douleur mammaire, tension mammaire, éjaculation rétrograde. **Fréquence indéterminée:** priapisme. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Peu fréquent:** œdème périphérique. **Rare:** œdème. **Description de certains effets indésirables:** **Réactions au site d'injection:** L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions a été rapportée comme étant de sévérité légère à modérée. L'évaluation par les sujets de la douleur et du niveau du site d'injection en s'appuyant d'une échelle analogique visuelle tendait à diminuer la fréquence et l'intensité durant toute la période des études de phases 2 et 3. Les injections dans le muscle deltoïde ont été perçues comme légèrement plus douloureuses que les injections dans le muscle fessier. Les autres réactions au site d'injection ont été principalement d'intensité faible et ont inclus induration (fréquent), prurit (peu fréquent) et nodules (rare). **Prise de poids:** Dans l'étude de 13 semaines comprenant la dose d'initiation de 150 mg, la proportion de patients présentant une prise de poids normale ≥ 7 % a montré une tendance dose-dépendante, avec un taux d'incidence de 5 % dans le groupe placebo comparé à des taux de 6 %, 8 % et 13 % dans les groupes traités par XEPLION 25 mg, 100 mg et 150 mg respectivement. Pendant la période de transition (entretien de 33 semaines en ouvert de l'essai de prévention de rechute à long terme, 12 % des patients traités par XEPLION répondaient à ce critère (prise de poids ≥ 7 % depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude); le changement de poids moyen (ET) à partir du début de l'étude en ouvert était +0,7 (4,79) kg. **Tests de laboratoire: Prolactine sérique:** Dans les essais cliniques, des augmentations médianes de la prolactine sérique ont été observées chez les patients des deux sexes qui ont reçu XEPLION. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple aménorrhée, galactorrhée et gynécomastie) ont été rapportés au total chez < 1 % des patients. **Effets de classe:** Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexplicable, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée). **Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Un emballage XEPLION 25, 50, 75, 100, 150 mg a le contenu suivant: Seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille de sécurité de 11/2 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille de sécurité de 1 pouce 23 Gauge (0,64 mm x 25,4 mm). Présentation: Le conditionnement contient 1 seringue préremplie et 2 aiguilles. Un emballage XEPLION 150 mg et XEPLION 100 mg a le contenu suivant: Seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille de sécurité de 11/2 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille de sécurité de 1 pouce 23 Gauge (0,64 mm x 25,4 mm). Coffret d'initiation du traitement: Chaque coffret contient 1 conditionnement de XEPLION 150 mg et 1 conditionnement de XEPLION 100 mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** XEPLION 25 mg => EU/1/11/672/001, XEPLION 50 mg => EU/1/11/672/002, XEPLION 75 mg => EU/1/11/672/003, XEPLION 100 mg => EU/1/11/672/004, XEPLION 150 mg => EU/1/11/672/005. XEPLION 150 mg et XEPLION 100 mg => EU/1/11/672/006. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 12/10/2011

Janssen-Cilag SA

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Janssen-Janssen

1. Hough et al. Safety and tolerability of deltid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1022-1031 2. Gopal et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:377-387 3. Pandina GJ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:235-244 4. Alphas et al. *Annals of General Psychiatry* 2011, 10:12 5. Bossie et al. Tolerability of initiation dose of once-monthly paliperidone palmitate in subjects with currently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. *The Adv Psychopharmacol* 2011 0(0):1-4

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** Cymbalta 30mg : Chaque gélule contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : chaque gélule contient 8,6 mg de saccharose. Cymbalta 60mg : Chaque gélule contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : chaque gélule contient 17,2 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule gastro-résistante. Cymbalta 30mg : Corps blanc opaque imprimé '30 mg' et coiffe bleu opaque imprimée '9543'. Cymbalta 60mg : Corps vert opaque imprimé '60 mg' et coiffe bleu opaque imprimée '9542'. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement du trouble dépressif majeur. Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Traitement du trouble anxieux généralisé. Cymbalta est indiquée chez l'adulte. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie Trouble dépressif majeur** 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 en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en terme de sécurité d'emploi, 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. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour. **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 trouble 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 rubrique 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 au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable. Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois) (voir rubrique 5.1). **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique sur la seule 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 pour le trouble dépressif majeur, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2). Enfants et adolescents L'utilisation de la duloxétine est déconseillée chez les enfants et les adolescents en raison de données de sécurité d'emploi et d'efficacité insuffisantes (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** Cymbalta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Cymbalta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3). **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. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Association aux inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO) non sélectifs, irréversibles (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 a. Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Cymbalta ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. 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. b. Tableau récapitulatif des effets indésirables Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 7819 patients, 4823 sous duloxétine et 2996 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxieux généralisé et la douleur neuropathique diabétique. **Tableau 1. Effets indésirables** Estimation de fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Cymbalta® 30mg x 7 Cymbalta® 60mg x 28
p.p. 8,84 € **p.p. 42,71 €**
Non remboursé **Remboursé en cat. B**

OUVREZ-LEUR LA VOIE

Guidez votre patient dans les méandres de sa dépression avec **Cymbalta®**.

Affection	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations			Laryngite		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique, Manifestations d'hypersensibilité	
Affections endocriniennes				Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Baisse de l'appétit	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)	Déshydratation, Hyponatrémie, SIADH ¹	
Affections psychiatriques		Insomnie, Agitation, Baisse de la libido, Anxiété, Orgasmes anormaux, Rêves anormaux	Idées suicidaires ^{5,7} , Troubles du sommeil, Bruxisme, Désorientation, Apathie	Comportements suicidaires ^{5,7} , Manie, Hallucinations, Agressivité et colère ⁴	
Affections du système nerveux	Céphalées (14,4 %), Somnolence (10,4 %)	Sensations vertigineuses, Léthargie, Tremblements Paresthésies	Myoclonies, Akathisie ⁷ , Nervosité, Trouble de l'attention, Dysgueusie, Dyskinésie, Syndrome des jambes sans repos, Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique ⁶ , Convulsions ¹ , Agitation psychomotrice ⁶ , Symptômes extrapyramidaux ⁶	
Affections oculaires		Vision floue	Mydriase, Troubles visuels	Glaucome	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes ¹	Vertiges, Otagies		
Affections cardiaques		Palpitations	Tachycardie, Arythmie supra-ventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur, Augmentation de la pression artérielle ³	Hypertension ^{3,7} , Froidure des extrémités, Hypotension orthostatique ² , Syncope ²	Crise hypertensive ^{3,6}	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements	Gêne pharyngée, Epistaxis		
Affections gastro-intestinales	Nausées (24,1 %), Sécheresse de la bouche (13,1 %)	Constipation, Diarrhée, Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie, Flatulence	Hémorragie gastro-intestinale ⁷ , Gastro-entérite, Eructation, Gastrite	Stomatite, Halitose, Emission de sang dans les selles	
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), Hépatite ³ , Atteinte hépatique aiguë	Insuffisance hépatique ⁶ , Ictère ⁶	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hypersudation, Eruption cutanée,	Sueurs nocturnes, Urticaire, Dermite de contact, Sueurs froides, Réactions de photosensibilité, Augmentation de la tendance aux ecchymoses	Syndrome de Stevens-Johnson ⁶ , Œdème de Quincke ⁶	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs musculo-squelettiques, Spasmes musculaires	Contractions musculaires, Tension musculaire	Trismus	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Rétention urinaire, Retard mictionnel Nocturie Polyurie, Baisse du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine	
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile, Trouble de l'éjaculation, Ejaculation retardée,	Hémorragie gynécologique, Troubles menstruels, Dysfonctionnement sexuel	Symptômes ménopausiques, Galactorrhée, Hyperprolactinémie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Douleur thoracique ⁷ Chutes ⁶ , Sensations anormales Sensation de froid, Soif, Frissons, Malaise Sensation de chaud, Trouble de la marche		
Investigations		Perte de poids	Prise de poids, Augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK), Hyperkaliémie	Hypercholestérolémie	

¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. ² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. ³ Voir rubrique 4.4. 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 ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4). ⁶ Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. ⁷ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. ⁸ Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 65 ans). **c. Description d'effets indésirables spécifiques** 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, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les IRSR 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 ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3 % plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation 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'hypromellose Saccharose Sucre en microbilles Taic Dioxyde de titane (E171) Triéthylcitrate **Coque de la gélule** : 30 mg : Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Encre blanche comestible Encre blanche comestible : Dioxyde de titane (E171) Propylène glycol Shellac Povidone. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/04/296/001 EU/1/04/296/002 **9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de la première autorisation : 17 décembre 2004 Date du dernier renouvellement : 24 juin 2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : juillet 2011 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



Cymbalta®
duloxétine HCl