

- Feasibility assessment of heroin-assisted treatment in Liège, Belgium

- Long-Acting Risperidone in Early-Episode Schizophrenia

- Les troubles psychotiques dans les démences : quand la psychiatrie croise la neurologie

- Accroître la sensibilité de la P300 à l'aide d'un paradigme oddball émotionnel bimodal

- Dépression et alexithymie dans la fibromyalgie : un modèle médiationnel. Etude préliminaire

- Réunion de consensus sur la procédure de mise en observation en urgence



Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
 Arlette SEGHERS
 Marc ANSSEAU
 Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

Rédacteur en chef : Daniel SOUERY
 Rédacteur en chef adjoint : William PITCHOT
 Michel FLORIS
 Eric CONSTANT
 Charles KORNREICH
 Assistant de rédaction : Maurice EINHORN
 Collaboratrice : Sylvie LINOTTE

Comité Scientifique :

Per BECH (Hillrod)
 Jean BERTRAND (Liège)
 Pierre BLIER (Gainesville)
 Louis BOTTE (Manage)
 Michel CAZENAVE (Paris)
 Paul COSYNS (Antwerp)
 Francis CROUFER (Liège)
 Jean-Luc EVRARD (Charleroi)
 Benjamin FISCHLER (Leuven)
 Jan GODDERIS (Leuven)
 Michel HANSENNE (Liège)
 Jean-Yves HAYEZ (Bruxelles)
 Pascal JANNE (Mt Godinne)
 Paul JONCKHEERE (Bruxelles)
 Lewis JUDD (San Diego)
 Siegfried KASPER (Wien)
 Rachel KLEIN (New York)
 Olivier LE BON (Bruxelles)
 Paul LIEVENS (Bruxelles)
 Paul LINKOWSKI (Bruxelles)
 Juan LOPEZ-IBOR (Madrid)
 Isabelle MASSAT (Bruxelles)
 Jean-Paul MATOT (Bruxelles)
 Christian MORMONT (Liège)
 Patrick PAPART (Liège)
 Eugene PAYKEL (Cambridge)
 Isy PELC (Bruxelles)
 Pierre PHILIPPOT (Louvain la Neuve)
 Charles PULL (Luxembourg)
 Giorgio RACAGNI (Milano)
 Philippe ROBERT (Nice)
 Jean Paul ROUSSAUX (Bruxelles)
 Michel SCHITTECATTE (Charleroi)
 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

Feasibility assessment of heroin-assisted treatment in Liège, Belgium Isabelle Demaret, Patrick Herné, André Lemaitre and Marc Anseau	3
Long-Acting Risperidone in Early-Episode Schizophrenia Vincent Dubois, Jozef Megens, Claudine Mertens, Paul Geerts	9
Les troubles psychotiques dans les démences : quand la psychiatrie croise la neurologie Martine Haidon, Catherine Piette, Marc Anseau, William Pitchot	22
Accroître la sensibilité de la P300 à l'aide d'un paradigme oddball émotionnel bimodal Dyna Delle-Vigne, Salvatore Campanella, Hendrik Kajosch, Paul Verbanck, Charles Kornreich	29
Dépression et alexithymie dans la fibromyalgie : un modèle médiationnel. Etude préliminaire Juan-Francisco Asueta-Lorente, Pascal Janne, Marc Léon, Christine Reynaert	45
Reunion de consensus sur la procédure de mise en observation en urgence William Pitchot, Emmanuel Pinto, Eric Adam, Philippe Boxho, Marc-André Domken, Michel Evens, Xavier Gernay, Renaud Jammaer, Jean-Louis Kempeneers, Dominique Lizin, André Masson, Haitham Mourad, Patrick Papart, Olivier Pirson, Michael Schuerch, Luc Vanaudenroode, Joseph Lejeune	50

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2009 :
 Belgique : 90 € - Étranger : 90 €

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

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

Edit. resp. : Pr V. DUBOIS, Prés. SRMMB
 Siège social SRMMB : 205, rue de Bricgnot,
 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 : *Psyc Art*

Editorial

Depuis quelques années déjà, la SRMMB par l'entremise de son bureau et les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA, par son comité directeur et son comité de rédaction, travaillent de concert au renouvellement et à la dynamisation de cette revue que vous avez aujourd'hui entre les mains.

Ainsi que le prévoient nos statuts (art. 17 : l'organe officiel, de la société a nom Acta Psychiatrica Belgica), celle-ci se veut résolument être le reflet de la vie de notre société pluraliste, ouverte à tous les courants de la pratique psychiatrique belge d'aujourd'hui. Ayant commencé son existence en partageant celle-ci avec celle qui deviendra les Acta Neurologica Belgica, elle est ainsi une des plus ancienne revue au monde, fondée en 1896 par la Société Belge de Psychologie et de Neurologie.

Le contenu de ce premier numéro 2011, vous le découvrirez à sa lecture, reflète bien la diversité, la complémentarité et la multidisciplinarité des approches thérapeutiques et diagnostiques dont notre pays peut légitimement s'enorgueillir.

De même que nos réunions se veulent être un lieu d'échange de pratiques et de confrontation d'idées, les uns et les autres s'enrichissant mutuellement par leur rencontre et leurs savoirs, de même cette revue se veut créer un lieu propice à une réflexion à distance de l'effervescence du quotidien dans la continuité de nos réunions.

Dans cet ordre d'idées, il me faut ici remercier très chaleureusement tous les acteurs qui par leur dynamisme et leur discrétion ont contribué à différents titres, à faire de cette revue ce qu'elle est aujourd'hui.

Je profite également de cette occasion pour remercier nos sponsors sans qui cette revue ne serait pas, dont la firme Lundbeck, qui par son soutien nous permet d'associer à la revue ceux à qui nous consacrons l'essentiel de notre énergie, nos usagers, qui nous révèlent ce faisant tout leur potentiel de créativité.

Puisse la mise en commun de tout ce potentiel créateur nous soutenir face aux défis de demain.

Emmanuel BRASSEUR,
Président de la SRMMB

Feasibility assessment of heroin-assisted treatment in Liège, Belgium

Etude de faisabilité du traitement assisté par héroïne à Liège en Belgique

Isabelle Demaret, Patrick Herné, André Lemaître and Marc Anseau

A new heroin-assisted treatment, TADAM, has begun in Liège, Belgium. With the number of methadone patients (n=2046) in 2007, we estimated the geographical distribution of methadone treatments in the province of Liège, of heroin addicts and of potential participants for TADAM.

The methadone treatments were unequally distributed. Some urban areas showed a significant number of heroin addicts: more than 14/1000 of the population aged 15-64.

As a conclusion, the trial is appropriately targeted to those high-density addiction areas.

Keywords: Diacetylmorphine; substitution; epidemiology; methadone; buprenorphine.

Introduction

The first heroin-assisted treatment in Belgium has begun in Liège in January 2011. TADAM ("Treatment Assisted by DiAcetylMorphine") is an open-label randomised controlled trial, comparing a heroin-assisted treatment with the existing oral methadone treatments for 200 participants. The Federal Government funded two institutions to conduct the TADAM trial: our research team from the departments of Psychiatry and Criminology of the University of Liège was requested to draw up the protocol and the assessment part, while, on the basis of this protocol, the city of Liège will manage the treatment part. At the origin of TADAM was the claim of the city, sustained by methadone centres, that a new heroin-assisted treatment could help some of the numerous heroin addicts who find no solution in methadone treatment, are in poor health condition and create open drug scenes.

Since the mid-1990s, all the experience of heroin-assisted treatment has shown that it was more effective for resistant heroin addicts than oral methadone in reducing street heroin use, health problems and criminal behaviour. The first studies began in Switzerland (Perneger *et al.*, 1998; Rehm *et al.*, 2001). The others took place in the Netherlands (van den Brink *et al.*, 2003), in Spain (March *et al.*, 2006), in Germany (Haasen *et al.*, 2007), in Canada (Oviedo-Joekes *et al.*, 2009) and in the United-Kingdom (Strang *et al.*, 2010). Although those studies are different in some respects (Fischer *et al.*, 2007; Lintzeris, 2009), they all include the same patients: severely addicted heroin users, who respond insufficiently to existing treatments.

All the studies compare a heroin-assisted treatment with oral methadone treatment and involve randomised controlled trials, with the exception of the study of Rehm *et al.* (2001). The largest multicentre randomised controlled trials constituted the main models of TADAM: the Dutch trial with 549 participants (van den Brink *et al.*, 2003) and the German experience with 1015 participants (Haasen *et al.*, 2007).

The scientific sources are therefore sufficient to support our TADAM experiment. However, there is no research in Liège on the opportunity for introducing the project: there are no published data on the number of treatment resistant heroin addicts who could benefit from heroin-assisted treatment. The official institutions in charge of drug epidemiology in Belgium have published no data either on the number of heroin addicts or on the number of patients in the existing methadone treatments (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], 2008a; Eurotox, 2007; Lamkaddem & Roelands, 2007). There is a report, available on the web site of an association of physicians (Ledoux, 2008), which gives the number of patients on methadone treatment but the Federal Government funding this study has not to date given any official acknowledgement of the method used or the results.

Nevertheless, the Pharmacy Inspector of the province of Liège gave us the listings of the methadone prescriptions delivered by the pharmacies in that area. Using those data, we were able to study the prevalence of people on methadone treatment, to calculate the prevalence rate of heroin addicts and also to try to estimate the number of potential participants for the TADAM trial.

I. DEMARET, Departments of Psychiatry and Criminology, University of Liège, Boulevard du Rectorat 3, B33, 4000 Liège, Belgium.

P. HERNÉ, Department of Pharmacy, Legislation and Pharmaceutical Deontology, University of Liège, avenue de l'Hôpital 1, B36, 4000 Liège, Belgium.

A. LEMAÎTRE, University of Liège, Department of Criminology University of Liège, Boulevard du Rectorat 3, B33, 4000 Liège, Belgium.

M. ANSSEAU, Department of Psychiatry, University of Liège, avenue de l'Hôpital 13, B35, 4000 Liège, Belgium.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

We were therefore able to answer the following questions in order to assess the advisability of the TADAM experiment in Liège. First, since heroin-assisted treatment is intended to be a “last resort treatment” (Fischer *et al.*, 2007; Haasen *et al.*, 2007), are the first line treatments, such as the methadone treatments, sufficiently widespread and available? Secondly, is it true that the number of heroin addicts is so significant in Liège? Finally, is the number of treatment resistant heroin addicts sufficient in Liège to enrol 200 participants over a period of 12 months?

Methods

Description of the main data

In Belgium, any physician, working in private practice or in an institution, can prescribe a substitution treatment for heroin, with methadone or buprenorphine (Law of 22 August 2002; Royal decree of 19 March 2004). Even before the issuing of those legal statements, methadone was not illegal and was widely prescribed (Jacques & Figiel, 2006; Ledoux, 2005; Pelc *et al.*, 2001; Pelc *et al.*, 2005).

Pharmacists must register daily every time they dispense a drug considered as a narcotic, for instance methadone and buprenorphine (Law of 25 March 1964). This registration is controlled by a Federal Agency, via the Pharmacy Inspectors. The Pharmacy Inspector of the province of Liège gave us these anonymous data for the months of December 2001, 2004 and 2007.

Those data contained the name of each patient, physician and pharmacist, the location of the pharmacy and the name of the substitution product. The personal data were coded. To avoid duplication, we counted only once each unique code of a patient for each year. In 2001, there were 99% unique codes (2105 unique codes out of 2125 records), there were 92% in 2004 (2477 out of 2690) and 97% in 2007 (2046 out of 2101). The missing data were estimated as representing less than 1% a year: in 2007, five pharmacies out of the 604 in the province of Liège did not give their data to the Pharmacy Inspector; in 2004 and 2001, less than three pharmacies did not give their data.

The patients following an ambulatory methadone treatment in an institution must also go to a pharmacy to receive their methadone. So these patients were included in our data, except for some patients from the START-MASS centre, a low threshold centre in the commune of Liège. This centre is the only one in the province that orders methadone in bulk from a pharmacy and delivers it daily to its patients. The centre gave us an anonymous listing for the month of December 2007 ($n=94$). Our data were therefore complete for the ambulatory delivery of methadone in December 2007 in the province of Liège.

In order to calculate the number of persons on substitution treatment, we also counted the patients who received only buprenorphine in December 2004 ($n=79$) and in December 2007 ($n=127$). Subutex®, a medication with enough buprenorphine

for a substitution treatment (2 or 8 mg per tablet) had only been on the Belgian market since 2003.

Calculation

Availability and spread of the methadone treatments

We calculated the number of patients for each physician and each pharmacy. The location of the pharmacies helped us to draw up the geographical distribution of the methadone treatment. We used a map of the National Institute of Geography within the limits of the communes of the province of Liège (Institut Géographique National, 2001); we redrew the map and completed it with our data.

We estimated the methadone treatment distribution for each commune, for the judicial district and the agglomeration of Liège. In Belgium, a commune is the smallest political territorial division with an elected board. A province, which includes many communes, has also an elected board but has a very limited authority. The judicial district of Liège is an administrative division including 32 communes (Police locale belge, 2008) of the 84 in the province. Nevertheless these administrative divisions did not reflect the urbanisation surrounding Liège, so we also used the geographical definition of the agglomeration of Liège, covering 13 communes (Mérenne-Schoumaker, 2003).

Number of heroin addicts

In order to estimate the number of heroin addicts, we used two multipliers of the number of persons in substitution treatment. This method is one of those used to estimate the population of dependent drug users (Kraus *et al.*, 2003; Law *et al.*, 2006). Our multipliers were taken from a study of Nordt and Stohler (2006), who estimated that more than 50% of heroin addicts had been on substitution treatment in the canton of Zurich since 1994 and 64% would be on substitution treatment in 2010. We used those percentages for the following reasons: the Nordt and Stohler calculation was based on data as recent as ours, but it was more detailed (Nordt & Stohler, 2006, 2008); methadone treatment was widespread in the canton of Zurich; the treatment could be initiated by a physician in a private practice or in an institution (as in Belgium) and those data also came from a mandatory registration of the substitution treatment. We estimated therefore that the number of patients on substitution treatment would be between 50% and 64% of the heroin addicts in the province of Liège.

In order to estimate the proportion of heroin addicts in the population, we used data (by commune and by age) for the Belgian population in 2007 (Direction Générale Statistique et Information économique, 2007, 2008). In order to compare our results with those of the EMCDDA, we referred to the population aged 15 to 64.

Number of persons likely to be eligible to enter the TADAM trial

In order to estimate the number of potential participants for the TADAM trial, we took inclusion criteria of the protocol. To

be eligible a patient must fulfil these criteria: a treatment-resistant heroin dependency (as indicated by heroin dependency for at least 5 years, a daily or almost daily use of illicit heroin, a previous experience of methadone treatment); at least 20 years old; legal resident in the judicial district of Liège for at least 12 months; willing to attend the treatment site at least twice a day and accepting not to drive during the treatment.

Those criteria are similar to those of our Dutch (van den Brink *et al.*, 2003) and German models (Haasen *et al.*, 2007). We estimated that the proportion of our target group (treatment resistant heroin addicts) out of the total population of heroin addicts was the same as in the Netherlands in 2003 (van den Brink *et al.*, 2003): between 20% and 32% of the total number of heroin addicts.

Results

Availability and spread of the methadone treatments

In December 2007, we counted 438 unique codes for physicians who had prescribed methadone in the province of Liège. Only three physicians had more than 40 patients (respectively 42, 77 and 92 patients) and 391 (89%) had up to 10 patients.

The number of pharmacies dispensing methadone in the province of Liège was 387 in December 2007; 346 pharmacies (89%) had fewer than 11 patients and only one pharmacy had more than 40 patients ($n=61$).

In 2007, the pharmacies delivering methadone were particularly numerous in the agglomeration and the commune of Liège (Table I) but, in nearly 30% of the communes of the province and in 12% of the communes of the judicial district, there was no methadone dispensing (Figure 1).

Table I

Distribution of the pharmacies who delivered methadone in December 2007 in the province of Liège, with the number of communes and the population per territorial division

Territorial divisions of Liège	Communes per division	Population aged between 15 and 64		Pharmacies with methadone dispensing		Communes without methadone dispensing
	N	N	%	N	%	N
Province	84	681 662	100 %	387	100 %	24
Judicial district	32	411 297	60 %	276	71 %	4
Agglomeration	13	311 237	46 %	232	60 %	0
Commune	1	123 839	18 %	116	30 %	0

Table II

Number of patients on methadone treatment in 2007 who had already been in treatment in 2001 or in 2004

Territorial divisions of Liège	Patients in 2007	Patients in 2007 already in treatment in		
		2004	2001	2004 and/or 2001
Province	2 046	1 350	980	1 489
Judicial district	1 637	1 112	811	1 216
Agglomeration	1 503	1 503	731	1 108
Commune	890	576	414	635
% on all patients 2007	100 %	66 %	48 %	73 %

Number of heroin addicts

Substitution treatments increased by 21% between 2001 and 2004 and then decreased by 15% until 2007. In December 2007, including the 94 patients of the START-MASS centre, there were 2267 persons in ambulatory substitution treatment in the province of Liège. Many patients in 2007 were found to have already been in treatment three or six years previously (Table II). Some of the people who were in treatment in 2007 and in 2001 were not found in 2004 ($n=139$).

The patients on substitution treatment were not distributed equally in the province; they were more numerous in some communes (Figure 1). Three towns were particularly involved: Huy (9/1000), Liège (8/1000) and Seraing (6/1000).

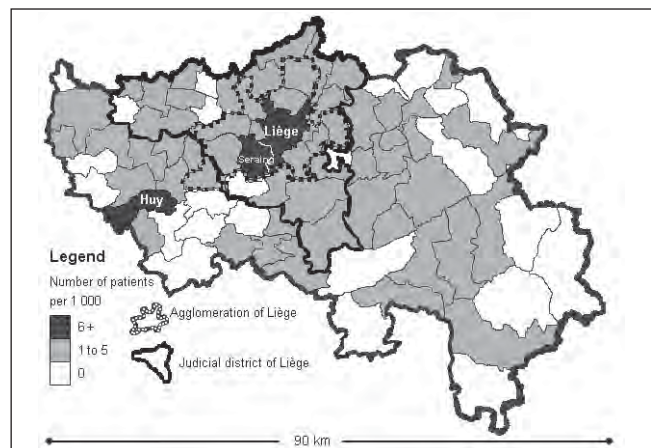


Figure 1

Patients on substitution treatment per 1000 inhabitants (15-64 years) in the communes of the province of Liège.

Number of persons likely to be eligible to enter the TADAM trial

With a proportion of 20% to 32% of all the heroin addicts (Table III), we obtained between 571 and 1170 treatment resistant heroin addicts in the judicial district of Liège.

Discussion

Availability and spread of the methadone treatments

With 276 pharmacies distributed between 28 of the 32 communes, methadone treatment was widespread in 2007 in the judicial district of Liège, the area involved in the TADAM trial. In addition, the important rate (89%) of physicians and pharmacies with fewer than 11 patients could indicate that most of the physicians and pharmacists are not overloaded with methadone treatments. However, the substitution treatment might demand a high level of involvement so the saturation point of the professionals could be quickly reached, even with a few patients.

Each of the 24 communes of the province that did not dispense any methadone had fewer than 7000 inhabitants aged between 15 and 64 years. The absence of methadone administration in those communes could represent the absence of heroin addicts, the preference of the patients for pharmacies in urban zones (perhaps in order to remain anonymous) or a lack of a physician and/or pharmacy willing to receive those patients. The last two reasons could explain why there are a lot of patients in the urban area. Huy, for instance, is surrounded by communes without any pharmacy dispensing methadone.

Even though the availability of the substitution treatments is not equal within the province, it is sufficiently widespread in the area of the judicial district of Liège to justify a second line treatment such as TADAM.

Number of heroin addicts

Nearly three-quarters of the patients registered in 2007 had already been on methadone treatment in 2004 or in 2001. There

is therefore a high percentage of patients for which heroin addiction is a chronic disease requiring long term treatment, if not a brain disease as Leshner (1997) said.

The European average of problematic heroin users is estimated at between 4/1000 and 5/1000 inhabitants aged 15 to 64 (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], 2008b). The maximum number observed in a country of the European Union is 6/1000. With a rate of between 5 and 7/1000, the prevalence of heroin addiction is especially important in the province of Liège. Our results also showed that a regional average can hide great disparities, since we found rates from 0/1000 up to 14 or 17/1000 in the communes of Liège.

With rates from 13 to 17/1000, the problem of heroin addiction is especially significant in the commune of Liège. Since we deduced our results from the localisation of the pharmacies dispensing methadone, we did not know the residence of the patients. The gathering of services in the agglomerations could attract patients from the surrounding areas. This effect could be reinforced, as there seems to be less availability of methadone treatments outside of the agglomerations. In addition, there is a greater choice of institutions treating addiction in Liège (n=28) and in Huy (n=8), each of the other communes having fewer than four specialised institutions (Maison du social, 2008).

Our results are subject to some limitations. Using our multipliers, we estimated the number of heroin addicts, but we could not estimate the number of persons who use heroin and who will never enter into a treatment programme. In addition, our data do not include all the patients from one year but only those who went to a pharmacy for the dispensing of their substitution product in the province of Liège in December of 2001, 2004 or 2007. There may be patients who did not appear in our data because they were on holiday, in residential treatment, in prison or because they used their prescription in a pharmacy outside of the province or in one that did not send any data to the Pharmacy Inspector. In addition, the multiplier method based on the number of persons in treatment can only give valid results in areas where the treatment concerned is widespread and available

Table III

Number of patients on substitution treatment and number of heroin addicts per territorial division of Liège in December 2007

Territorial divisions of Liège	Patients on methadone treatment (pharmacy)		Patients on substitution treatment (pharmacy and START-MASS)		Heroin addicts			
	N	Rate ^a	N	Rate ^a	1/64%	Rate ^a	1/50%	Rate ^a
Province	2 046	3	2 267	3	3 542	5	4 534	7
Judicial district	1 637	4	1 828	4	2 856	7	3 656	9
Agglomeration	1 503	5	1 691	5	2 642	8	3 382	11
Commune	890	7	1 049	8	1 639	13	2 098	17

^a Rate per 1000 inhabitants aged 15 to 64

(Kraus, *et al.*, 2003; Law, *et al.*, 2006). Therefore our results on the number of heroin addicts should be especially valid in the area of the judicial district and the agglomeration of Liège.

Number of persons likely to be eligible to enter the TADAM trial

The patients most likely to match the inclusion criteria for the TADAM trial are the treatment resistant heroin addicts who were found in our study to go to a pharmacy in the judicial district of Liège. The participants in the trial must be prepared to go to the heroin-assisted centre at least twice a day, without driving a car. As the area of the judicial district is widespread (32 communes), the patients most likely to accept this are those who live in the agglomeration of Liège ($n=528$ and 1082), as the urban areas are also better furnished with public transport.

This result is only an indication and does not correspond to the population who will present itself to the research team in 2009 for the TADAM trial. In fact, we took into account only some of our inclusion criteria. Another inclusion criterion for the trial is that the patient's heroin addiction must have lasted for at least 5 years. If we have no information on the duration of dependency, we know at least that 48% of the patients in 2007 were in treatment 6 years previously. After applying this rate to the treatment resistant persons, there are between 253 and 518 heroin addicts, who have been dependent for at least 5 years, who are treatment resistant and who live in the agglomeration of Liège. This approach might undoubtedly lead to an underestimation as some persons may have been dependent for over 5 years without being continuously under treatment during the last years.

However, other factors may reduce the number of available participants. The decrease in the number of patients will perhaps continue until 2009. In addition, not all patients on methadone treatment are ready to follow a heroin-assisted treatment (Perneger *et al.*, 1998). Even if the patients are prepared to participate, some additional factors could still go against their participation. For example, the City of Liège has announced

that a police station will be installed next to the heroin-assisted centre. Even though the commissariat is independent of the trial, his presence could alarm some potential participants, since a significant percentage of our target group may be engaged in illegal activities (Haasen *et al.*, 2007).

Finally, in this kind of project, the research team must see a great number of patients before the inclusion of the required number of participants. For instance, in the Netherlands, 1500 patients came to the first meeting and only 549 patients were included. In that study, the participants had to wait two months between the randomisation and the treatment (van den Brink *et al.*, 2003), but in the TADAM project, we will send the patients directly to treatment after the randomisation. In Germany, for 2000 persons interviewed in a first meeting, 1015 persons were included in the project (Haasen *et al.*, 2007). If we base our calculations on the German numbers, the research team of the TADAM trial will have to assess about 400 patients in order to include 200 participants.

In conclusion, the introduction of the TADAM trial is recommended in Liège owing to the significant number of heroin addicts and to the availability of the methadone treatment, but the enrolment of the 200 participants will certainly be difficult and the 12 months of inclusion as planned in the project will be necessary. In addition, as the TADAM project is aimed at patients who have already tried a methadone treatment, the collaboration of the physicians and the institutions treating those patients is an essential condition for conducting the trial.

It would be interesting to reproduce our study in other parts of Belgium and in Europe, to discover the situation in other cities and to compare this with our own results. The advantages of this kind of study are firstly, the limited number of variables (unique codes for the patients, physicians and pharmacies, the localisation of the pharmacies and the name of the substitution product) and secondly, other easily obtainable data (geographical maps of the communes and a population aged between 15 and 64 years).

Résumé

Un nouveau traitement assisté par diacétylmorphine (TADAM) a débuté à Liège en 2011. Grâce au nombre de patients en traitement par méthadone ($n=2046$) en 2007, nous avons estimé la distribution géographique des patients en traitement par méthadone dans la province de Liège ainsi que le nombre de personnes dépendantes de l'héroïne et le nombre de participants potentiels pour l'étude TADAM.

Des zones urbaines de la province montraient un nombre significatif de personnes dépendantes de l'héroïne : plus de 14/1000 sur la population âgée de 15 à 64 ans.

En conclusion, l'expérimentation TADAM est correctement dirigée vers une zone à forte concentration de personnes dépendantes à l'héroïne.

Samenvatting

In 2011 heeft een nieuwe behandeling met diacétylmorfine (TADAM) in Luik begonnen. Uitgaande van het aantal patiënten dat in 2007 met methadon behandeld werd ($n=2046$), hebben we een schatting gemaakt van de geografische spreiding van deze patiënten in de provincie Luik, evenals van het aantal heroïneverslaafden en het potentiële aantal deelnemers aan het TADAM onderzoek.

De verstedelijkte gebieden bleken een hoog aantal heroïneverslaafden te tellen: meer dan 14/1000 inwoners in de leeftijdscategorie van 15-64 jaar.

De conclusie is dat het TADAM-experiment terecht gericht is op een gebied met een hoge concentratie aan heroïneverslaafden.

Références

- Direction Générale Statistique et Information économique. *Population et ménages : Population totale et belge au 1.1.2005 [Population and households: total Belgian population at 1.1.2005]*. Brussels: Direction Générale Statistique et information économique. (2007). Retrieved 6 June 2008 from http://www.statbel.fgov.be/figures/download_fr.asp#2
- Direction Générale Statistique et Information économique. *Population par commune au 1 janvier 2007 [Inhabitants by commune in 2007, January 1st]*. Brussels: Direction Générale Statistique et Information économique. (2008). Retrieved 17 November 2008 from http://www.statbel.fgov.be/figures/download_fr.asp#2
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. *Country overview: Belgium*. Lisbon: EMCDDA. (2008a). Retrieved 19 December 2008 from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-overviews/be>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA]. *Drug situation: Opioid use and drug injection*. Lisbon: EMCDDA. (2008b). Retrieved 25 November 2008 from <http://www.emcdda.europa.eu/themes/drug-situation/opioids>
- Eurotox. *L'usage de drogues en Communauté française : Rapport 2007 (données 2006) [Drug use in French Community: Report 2007 (Data 2006)]*. Brussels. (2007). Retrieved 22 August 2008 from http://www.infor-drogues.be/pdf/eurotox_rapport_2007.pdf
- Fischer, B., Oviedo-Joekes, E., Blanken, P., Haasen, C., Rehm, J., Schechter, M. T., et al. Heroin-assisted treatment (HAT) a decade later: a brief update on science and politics. *J Urban Health*, 84, 552-562. (2007).
- Haasen C., Verthein U., Degkwitz P., Berger J., Krausz M., & Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 191, 55-62. (2007).
- Institut Géographique National. *Ressources online : cartes administratives [Administrative maps]*. Brussels. (2001). Retrieved 6 January 2009 from <http://www.ngi.be/FR/FR4-1-1.shtm>
- Jacques J.-P., & Figiel C. *Drogues et substitution : traitements et prise en charge du sujet [Drugs and substitution: Treatment and care of the patient]*. Bruxelles: De Boeck. (2006).
- Kraus L., Augustin R., Frischer M., Kummler P., Uhl A., & Wiessing L. Estimating prevalence of problem drug use at national level in countries of the European Union and Norway. *Addiction*, 98, 471-485. (2003).
- Lamkaddem B. & Roelands M. *Belgian National Report on Drugs 2007*. Brussels: Institut Scientifique de Santé Publique. (2007). Retrieved 11 June 2008 from www.iph.fgov.be/reitox/Publications/BNR07.pdf
- Law M. G., Degenhardt L. & McKetin R. Methods estimating the prevalence of problem drug use. *International Journal of Drug Policy*, 17, 154-158. (2006).
- Law of 22 August 2002. Law for the legal acknowledgement of the substitution treatments and changing the law of 1921, February 24, concerning traffic of poisonous, soporific, narcotic, disinfectant or antiseptic substances. *Moniteur belge*, 1 October 2002.
- Law of 25 March 1964. Law on Medicinal Products. *Moniteur belge*, 17 April 1964.
- Ledoux Y. *Evaluation de la délivrance de méthadone en Belgique [Evaluation of the dispensing of methadone in Belgium]*. Gent, Belgium: Academia Press. (2005).
- Ledoux Y. *Enregistrement national des traitements de substitution (ENTS) : Rapport annuel 31 décembre 2007 [National registration of the substitution treatment (ENTS): Annual report 2007, December 31]*. Brussels: IPHEB. (2008). Retrieved 22 December 2008 from http://www.ssmg.be/new/files/IMP_Toxico_RapportENTS2007.pdf
- Leshner A. I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45-47. (1997).
- Lintzeris N. Prescription of heroin for the management of heroin dependence: current status. *CNS Drugs*, 23, 463-476. (2009).
- Maison du social. *Répertoires des services d'aide dans la Province de Liège [Index of the help services in the Province of Liège]*. Liège, Belgium: Maison du Social. (2008).
- March J. C., Oviedo-Joekes E., Perea-Milla E. & Carrasco F. Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat*, 31, 203-211. (2006).
- Mérenne-Schoumaker B. *Liège, Ville et Région : documents cartographiques [Liège, City and Region: Documents for cartography]*. Liège, Belgium: Université de Liège. (2003).
- Nordt C. & Stohler R. Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis. *Lancet*, 367, 1830-1834. (2006).
- Nordt C. & Stohler R. Estimating heroin epidemics with data of patients in methadone maintenance treatment, collected during a single treatment day. *Addiction*, 103, 591-597. (2008).
- Oviedo-Joekes E., Brissette S., Marsh D. C., Lauzon P., Guh D., Anis A. et al. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*, 361, 777-786. (2009).
- Pelc I., De Ruyver B., Casselman J., Noifalaise A., Macquet C., Bosman G. et al. (2001). *Evaluation des Maisons d'Accueil Socio-sanitaire pour usagers de drogues : Rapport de synthèse global [Assessment of the Socio-Medical Reception Centres for drug users: Final report]*.
- Pelc I., Nicaise P., Corten P., Bergeret I., Baert I., Irusta L. A., et al. *Les traitements de substitution en Belgique. Développement d'un modèle d'évaluation des diverses filières de soins et des patients [Substitution treatments in Belgium: Development of an assessment model of the varied approaches to care and of the patients]*. Gent, Belgium (2005).
- Perneger T. V., Giner F., del Rio M. & Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ*, 317, 13-18. (1998).
- Police locale belge. *Arrondissement judiciaire de Liège (10 zones) [Judicial district of Liège (10 areas)]*. Brussels: Police locale belge. (2008). Retrieved 23 December 2008 from http://www.police.be/ZONES_NL/index0.html
- Rehm J., Gschwend P., Steffen T., Gutzwiller F., Dobler-Mikola A., & Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*, 358, 1417-1423. (2001).
- Royal decree of 19 March 2004. Royal decree regulating the substitution treatment. *Moniteur belge*, 30 April 2004.
- Strang J., Metrebian N., Lintzeris N., Potts L., Carnwath T., Mayet S. et al. Supervised injectable heroin or injectable methadone versus optimised oral methadone as treatment for chronic heroin addicts in England after persistent failure in orthodox treatment (RIOTT): a randomised trial. *Lancet*, 375, 1885-1895. (2010).
- van den Brink W., Hendriks V. M., Blanken P., Koeter M. W., van Zwieten B. J. & van Ree J. M. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, 327, 310. (2003).

Corresponding author:

Isabelle Demaret

Departments of Psychiatry and Criminology
 Boulevard du Rectorat 3 B33
 4000 Liège, BELGIUM
 Telephone: 00.32.4.366.31.58
 Fax: 00.32.4.366.31.44
 E-mail: isabelle.demaret@ulg.ac.be

Long-Acting Risperidone in Early-Episode Schizophrenia

Rispéridone à Action Prolongée dans la Phase Initiale
de la Schizophrénie

Vincent Dubois, Jozef Megens, Claudine Mertens, Paul Geerts

Methods : This was a multi-centre, non-interventional, and observational study. The aim was assessment of the clinical outcome of a 12-month treatment with long-acting risperidone in 105 patients with diagnosis of schizophrenia (DSM-IV-TR) for whom treatment was started early in the course of schizophrenia (< 4 episodes).

Results : A significant improvement was observed in clinical and functional outcome of patients, as well as resolution of symptoms.

Conclusion : A 77% retention rate of patients on LAR at the end of follow-up was observed, which was substantially higher compared to oral antipsychotic treatment data in literature. Use of LAR with its inherent increased treatment adherence potentially improves long-term patient outcome by reducing the relapse rate, which is confirmed in this study.

Keywords : Schizophrenia, antipsychotics, delayed-action preparations, early diagnosis, observational

Introduction

Schizophrenia affects multiple domains in life and can lead to homelessness, crime, violence, stigma, social isolation, restricted social networks, low self-esteem, and difficulty in completing education or initiating a career (Nordentoft *et al.*, 2009; Killackey *et al.*, 2009). Moreover, a review of neuroimaging studies suggests continuous progressive brain tissue decreases and lateral ventricle volume increases in patients with chronic schizophrenia over time (Hulshoff *et al.*, 2008). These findings suggest that intervention in the earliest possible stage of schizophrenia may have a pronounced effect on the course and long-term outcome of the disease (Kane *et al.*, 2006). Hence, Birchwood *et al.* (1998) has suggested the concept of the "critical period" to reinforce the concept of sustained treatment early in the disease process, i.e., during and following the first few episodes. However, most of the literature of early intervention treats with treatment before, during or following specifically the *first* episode.

The challenge in treating schizophrenia transpires as of the early period, indeed even of the first episode. First, impaired insight of patients in their illness is very common in first-episode patients (Keshavan *et al.*, 2004). It is a predictor of poor treatment adherence, which is prominent as of the first episode (Novak-Grubic and Tavcar, 1999). Secondly, relapse occurs in 82% of patients after their first episode of schizophrenia and remains high in the next episodes (Robinson *et al.*, 1999). Similar results (90% relapse rate) were obtained in a Belgian population

of first-episode patients who were followed up for 10.7 years (Peeters *et al.*, 2004). The progressive nature of relapse (Davis *et al.*, 1994) demonstrates that the main difficulty does not seem to be achieving a treatment response, but maintaining it over time (Chue and Emsley, 2007).

An important predictor of relapse is treatment interruption (Robinson *et al.*, 1999; Davis *et al.*, 1994). Discontinuation of antipsychotic drug therapy increased the risk of relapse approximately 5 times for the first and second relapse (Robinson *et al.*, 1999). Given enough time, most patients will relapse in the absence of drug treatment (Gitlin *et al.*, 2001; Emsley *et al.*, 2008b) independent of the time they had been stable (Davis *et al.*, 1994). Even guided discontinuation with gradual tapering of the dose of antipsychotic in remitted first-episode patients showed that the relapse rate (43%) was twice as high as that of maintenance therapy (21%) over a 18-month period (Wunderink *et al.*, 2007). Moreover, time to remission increases from the first episode onwards, indicating a decreased responsiveness over subsequent episodes (Lieberman *et al.*, 1996).

Persistence with therapy can be enhanced by using long-acting, injectable antipsychotics as their main advantage is that intramuscular administration is performed by a medical professional so that covert non-adherence, which is possible with oral antipsychotics, is avoided (Barnes and Curson, 1994) and an active follow-up with potential assertive outreach of patients who miss appointments can be performed. In fact, long-acting medication reduces the dif-

Prof. Vincent Dubois, MD, PhD, Cliniques universitaires St-Luc (UCL), Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussel (Belgium)

Jozef Megens, MD, Algemeen Ziekenhuis St-Blasius, 9200 Dendermonde (Belgium)

Claudine Mertens, MD, Psychiatrische Kliniek St-Camillus, 9051 St-Denijs-Westrem (Belgium)

Paul Geerts, DVM, Janssen-Cilag N.V./S.A. Belgium, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse (Belgium)

difficult question of partial or non-adherence to a simple yes or no, i.e., did the patient come to the administration site: yes or no? In addition, long-acting medication relieves family and carers from following up on treatment adherence, which facilitates the normalisation of interaction between all parties (Kane and Garcia-Ribera, 2009). Moreover, second generation (atypical) antipsychotics are generally associated with a lower risk of extrapyramidal symptoms (Leucht *et al.*, 2009; Rummel-Kluge *et al.*, 2010).

The first licensed long-acting formulation of an atypical antipsychotic to combine the benefits of this class with the reassurance of medication delivery (Chue and Emsley, 2007; Leucht *et al.*, 2009) was long-acting risperidone (LAR – RISPERDAL® CONSTA®), which is currently widely approved throughout the world. The use of this long-acting antipsychotic in treating early stage schizophrenia is described in several studies (Parellada *et al.*, 2005; Moller *et al.*, 2005; Lasser *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008; Weiden *et al.*, 2009). Recent and increasing data from first-episode patients suggest that LAR is associated with good efficacy and tolerability leading to high patient acceptance and higher treatment continuation rates than with oral antipsychotics (Chue and Emsley, 2007). The definition of “early patients” ranged from age-based (Lasser *et al.*, 2007), years since diagnosis (Parellada *et al.*, 2005) to number of episodes (Kim *et al.*, 2008).

Many clinicians assume that early-episode patients would be unlikely to accept long-acting medication, but recent studies with LAR have contradicted this (Weiden *et al.*, 2009) and even demonstrated a significantly better treatment adherence for this formulation compared to oral risperidone (Kane and Garcia-Ribera, 2009).

More information is needed from everyday clinical practice, i.e., outside the boundaries of clinical research, to ensure development of accurate clinical paradigms and economic models of long-term effectiveness and efficiency in a real-life clinical and structural (i.e., structure of care) setting. This study, the Trial for Initiation and Maintenance of Remission in Schizophrenia with Risperdal (TIMORES), was of a prospective and non-interventional nature, documenting drug usage patterns and outcomes associated with the use of LAR among early-schizophrenia patients in clinical practice in Belgium. To our knowledge, this was the largest observational non-interventional trial of LAR in early schizophrenia and the only Belgian one. Only Hanssens *et al.* (2006) specifically studied schizophrenic outpatients in the Belgian population, while De Hert *et al.* (2006) reported on inpatients. This study protocol was based on the protocol and experience of the electronic Schizophrenic Treatment Adherence Registry (e-STAR) (Peuskens *et al.*, 2010), which investigated the clinical outcomes and hospitalisations of LAR treatment among chronic schizophrenia patients.

Methods

Design and Selection Criteria

This study was a phase IV, open-label, non-interventional, and observational study. Patients in the early phases of schizophrenia, already scheduled for LAR treatment by their treating phy-

sician after usual consultation, could be enrolled in this study. Twenty-five investigators of multiple centres in Belgium recruited 105 patients who were diagnosed with schizophrenia (DSM-IV-TR), had a documented history of <4 schizophrenic episodes and were 18 to 45 years old. Patients with treatment-resistant schizophrenia were excluded from this study, as were patients who participated in another drug-related study <30 days before the start of this study, and females who were pregnant, breast-feeding, or planned to become pregnant within 2 years. The study was conducted from April 2006 until December 2008. Informed consent for anonymous data capture was obtained after the start of LAR, but within 6 weeks at any moment prior to data transmission. Ethics committee approval was obtained from a central ethics committee for each study centre and the trial was reported to the Belgian authorities.

Objectives

The primary objective was the clinical effectiveness - in a naturalistic setting - of the administration of LAR to patients for whom treatment was started early in the course of schizophrenia. Measures used were Clinical Global Impression (CGI), Global Assessment of Functioning (GAF) and criteria for clinical deterioration resolution of symptoms and remission. Secondary objectives were psychiatric resource use, treatment satisfaction, caregiver burden, employment status, and safety follow-up.

Treatment

During acute psychosis, the patient was treated with risperidone melting tablet (RISPERDAL® Instasolv®) at the usual recommended dose. If needed, a benzodiazepine, e.g., lorazepam 2.5 mg, could be added. Following an initial period of stabilisation and whenever the patient was ready to start intramuscular treatment, treatment with LAR (RISPERDAL® CONSTA®; risperidone long-acting microspheres) was initiated. However, this had to be done within 4 weeks after the acute event as part of the initial long-term treatment planning. LAR was administered per intramuscular injection every 14 days during 12 months. Three doses were recommended, i.e., 25 mg, 37.5 mg, and 50 mg, each of which could be administered according to the official label during the study. In order to cover the lag time of risperidone release of the long-acting formulation, oral risperidone melting tablet was continued during the first 3 weeks of treatment.

Assessments

The patient's month and year of birth, gender, hospitalisation status (partial or full), employment status, month and year of first diagnosis of schizophrenia were recorded at study start. The reasons for initiating LAR treatment were also recorded with indication of the primary reason. Medication history, hospitalisation data (incidence of patients with partial/full hospitalisation, number and length of stays), and psychiatric resource use (medical and non-medical) of the previous year were documented. At study start and during follow-up, antipsychotic and non-

antipsychotic medication use, reason for discontinuing LAR or other antipsychotics, treatment adherence, hospitalisation data, and psychiatric resource use were recorded. Furthermore, the following assessments were performed at study start and during follow-up.

The clinical effectiveness of LAR treatment was measured using CGI, GAF, and criteria for clinical deterioration, resolution of symptoms and remission.

The maintenance of treatment effect was documented by the assessment of clinical deterioration of the psychotic condition of the patient, which was adapted from the definition of relapse as proposed by Csernansky *et al.* (2002). The following elements were included: partial or full hospitalisation for exacerbation of psychotic symptoms, the need in increase of level of care combined with a worsening of psychotic symptoms equivalent to an increase in CGI-S by at least 2 points, deliberate self-injury, emergence of suicidal or homicidal ideation, and violent behaviour resulting in significant injury to another person or significant property damage. Other rating scales such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) are usually reserved for experimental interventional studies and were therefore not chosen for this study.

Remission was defined according to the definition of the Remission in Schizophrenia Working Group (Andreasen *et al.*, 2005). This was adapted for use in an observational study as follows: the virtual absence (i.e., no impact on daily functioning) over 6 months of each and every of the following diagnostic core symptoms at one assessment during the study: delusions, conceptual disorganisation, hallucinatory behaviour, mannerisms and posturing, unusual thought content, blunted affect, passive/apathetic social withdrawal, lack of spontaneity, and flow of conversation (Peuskens *et al.*, 2010). Meeting these criteria for less than 6 months was defined as resolution (De Nayer *et al.*, 2006) to allow for follow-up from the beginning of the study.

The level of patient, investigator, and caregiver treatment satisfaction throughout the follow-up period was scored on a 5-point scale with lower scores indicating more satisfaction (Peuskens *et al.*, 2010). Assessment of caregiver burden related to patient treatment was performed by means of a 3-item questionnaire, scoring on a 5-point scale the attitude and treatment adherence of the patient and caregiver effort to medicate the patient (Reinhard *et al.*, 1994). Lower scores corresponded to a more positive patient attitude, a higher patient treatment adherence, and no more effort than usual from the caregiver to medicate the patient. Absenteeism of patients per nature of absence (not, from school or from work) was also recorded. All adverse events (AEs) were coded using the MedDRA dictionary (version 9.0) and were recorded throughout the study.

Statistical Methods

Three analysis sets were used, i.e., 'all patients' (all patients included in the registry and treated with LAR), 'per-protocol patients' (all patients with available data for the 12-month treat-

ment period), and 'LAR completers' (all patients who were treated with LAR for 12 months). Also an 'out-patients' population was defined per protocol, i.e., patients who were not hospitalised at the time of the first LAR administration. As this group of patients was small ($N = 25$), no separate analysis was performed for this population. For the results and discussion sections, the 'all patients' population was used unless specified otherwise.

No subgroups were defined. The period of interest was the 12-month follow-up period. This period will be referred to as the prospective period as some parameters were also analysed retrospectively. Baseline is defined as the day of the first administration of LAR, except in some analyses of hospitalisation.

Hospitalisation data were analysed using mirror-image control, i.e., the data obtained for a patient during the 12-month treatment period with LAR (prospective period) is compared to the 12-month period prior to initiation of LAR (retrospective period). As many patients were hospitalised prior to baseline due to acute psychosis caused by lack of treatment adherence or the nature of the treatment they received, and the lag-time (4 weeks) in reaching optimum treatment effect of LAR, interpretation of the prospective hospitalisation data was inherently biased. Therefore, an additional analysis was performed with a baseline shift for each subject from first LAR administration to the discharge date of the full "index" hospitalisation starting prior to first LAR administration. This method was used earlier by Niaz and Haddad (2007) and has been accepted by the Belgian authorities for the e-STAR study (Peuskens *et al.*, 2010). In a recent paper in the British Journal of Psychiatry, Haddad *et al.* (2009) discussed this issue and proposed three different methodologies to address this issue, of which none were inherently better than the other. Hence, a second *post-hoc* analysis was performed which excluded the index hospitalisation. Time to full rehospitalisation was estimated using a Kaplan-Meier plot.

Statistical calculation was performed using SAS[®] version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Descriptive statistics were applied. Within-group comparison was performed with a Wilcoxon signed rank test or paired t-test, depending on the parameter. The McNemar test was used for statistical comparison of the difference in incidence of patients with improved or worsened condition in remission and clinical deterioration. All statistical tests were interpreted at the 5% significance level (2-sided).

Results

Demographic and Baseline Characteristics

One hundred and five patients with early-stage schizophrenia started LAR treatment (i.e., the 'all patients' population). The per-protocol population consisted of 83 patients and the LAR completer population of 72 patients. The majority of the 'all patients' population was male (79 [75.2%] patients). Mean (SD) age was 30.8 (7.03) years and mean (SD) time since diagnosis

was 3.0 (3.92) years at study start.

The most common primary reasons for initiating treatment with LAR were its use as maintenance therapy (35.2% of all patients) and the lack of adherence to other antipsychotic treatment (29.5%), followed by acute exacerbation of schizophrenia (17.1%) and insufficient response to previous treatment (10.5%).

Dosing, Treatment Adherence and Concomitant Medication

The majority of patients started on 25 or 37.5 mg LAR (82 [80.6%] patients). At Month 12, 14 (31.8%) patients received 25 mg LAR, 15 (34.1%) received 37.5 mg and 12 (27.3%) received 50 mg. During the 12-month LAR treatment period, at least 80% of patients were recorded as always having adhered to treatment.

Before the start of treatment with LAR, i.e., when the patient had an acute psychosis, 98 (95.1%) patients were administered oral antipsychotic medication, of which the most common one was oral risperidone (89 [86.4%] patients) which can be explained by the fact that patients needed to be stabilised at the time with oral risperidone before starting with LAR. During the LAR treatment, a substantial decrease in oral antipsychotic medication use was observed from baseline (98 [93.3%] patients) to Month 1 (44 [43.6%] patients) and Month 3 (34 [35.8%] patients), which was primarily due to a reduced risperidone use. After Month 3, the oral antipsychotic medication use remained fairly constant. Next to oral risperidone, the most commonly coadministered antipsychotics during the study (>10% of all patients at any time point) were olanzapine and quetiapine. Less than 4% of patients were coadministered a long-acting depot neuroleptic at any time point during the study.

Non-antipsychotic medication use was comparable at the time of the acute event and during treatment with LAR for the different classes of medication (anticholinergics, antidepressants, mood stabilisers, and somatic medication), except for benzodiazepines. A large decrease in benzodiazepine use was observed after baseline (56.2% of patients at baseline, 39.0% at Month

1 and 29.5% at Month 3), followed by a gradual decrease after 3 months of treatment (27.5% at Month 6, 23.6% at Month 9 and 20.5% at Month 12).

Subject Disposition

After 12 months of follow-up, 81 (77.1%) patients were still treated with LAR in the 'all patients' population compared to 72 (86.7%) patients in the per-protocol population (Figure 1). Figure 2 presents the discontinuation rate in both populations. In the 'all patients' population, 24 (22.9%) patients discontinued LAR treatment, of which 18 did not have a dose adjustment during their treatment. The main reasons for discontinuing LAR were lost to follow-up (11 [10.5%] patients) and patient refusal (5 [4.8%] patients). One (1.0%) patient each discontinued due to lack of adherence and insufficient response of LAR.

Clinical Effectiveness

The parameters used for determination of clinical effectiveness are presented for selected time points in Table I.

CGI-S

The change in CGI-S score versus the acute event and baseline showed statistically significant improvement ($p < 0.001$) at all assessed time points during follow-up.

The severity of schizophrenia according to CGI-S score showed a considerable increase in the proportion of patients with no, very mild, or mild symptoms of schizophrenia from 25 (23.8%) patients at baseline to 57 (68.7%) patients at Month 12, which corresponded to a large decrease in the proportion of patients with moderate and marked symptoms (60 [57.1%] to 24 [28.9%] patients, respectively) and severe and extremely severe symptoms (20 [19.0%] to 2 [2.4%] patients, respectively.)

GAF

The mean (SD) GAF score increased (improved) from the acute event to Month 3, after which a less marked increase was ob-

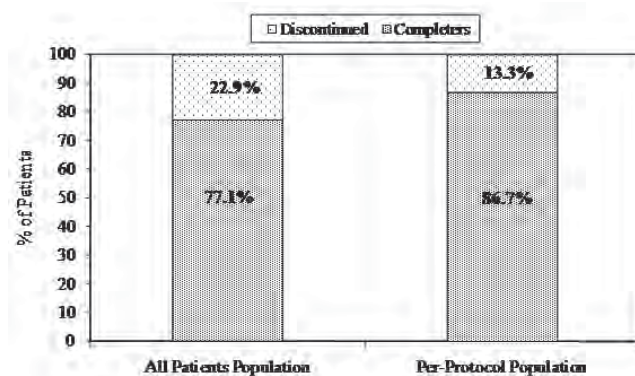


Figure 1 Completion and Withdrawal Information (All Patients Population)

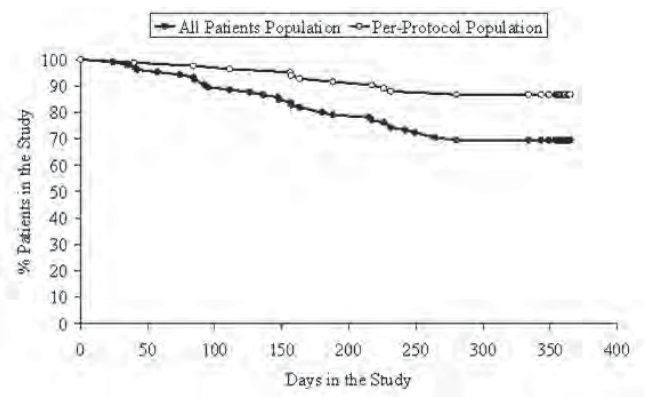


Figure 2 Discontinuation Rate During the 12-Month Treatment With LAR

Table 1

Parameters of Clinical Effectiveness (All Patients Population)

Parameter	Acute event	Baseline ^a	Month 6	Month 12
CGI				
N	105	105	87	83
Mean (SD) score	5.3 (0.91)	4.4 (1.14)	3.2 (1.07)	3.0 (1.25)
GAF				
N	105	105	87	83
Mean (SD) score	33.6 (10.50)	42.8 (11.83)	55.0 (12.79)	57.5 (16.16)
Clinical deterioration, n (%)				
N	105	105	91	83
Clinical deterioration (subjects with one or more of the criteria below)	90 (100.0)	84 (80.0)	28 (31.8)	22 (26.5)
Hospitalisation ^b	78 (74.3)	83 (79.0)	25 (27.5)	16 (19.3)
More than one event of				
care increase	0	4 (3.8)	12 (13.8)	5 (6.0)
self-injury	15 (14.3)	0	3 (3.4)	1 (1.2)
suicidal ideation	32 (30.5)	1 (1.0)	4 (4.6)	3 (3.6)
violent behaviour	24 (22.9)	2 (1.9)	2 (2.3)	1 (1.2)
Symptom resolution ^c, N				
N	105	105	87	82
n (%)	1 (1.0)	14 (13.3)	34 (39.1)	41 (50.0)
Remission ^d, N				
N	- ^d	- ^d	87	82
n (%)	- ^d	- ^d	16 (18.4)	28 (34.1)

N=number of patients with data per time point, n=number of patients with this observation; the number of patients with data may vary per parameter, but the percentages reflect the true percentage observed.

^a First intake of LAR.

^b Hospitalisation means full or partial hospitalisation.

^c Resolution was defined according to criteria of Andreasen et al. (2005).

^d Remission was defined as the resolution of symptoms over a period of 6 months.

served (Figure 3). The changes in GAF score versus the acute event and baseline showed statistically significant improvement of the patients' psychological, social and occupational functioning at all assessed time points during follow-up ($p < 0.001$).

Clinical Deterioration

From the acute event to baseline, i.e., during stabilisation of the patient's condition with oral risperidone, the number of patients hospitalised remained constant, but the number of subjects with more than one event of self-injury, suicidal ideation, and/or violent behaviour decreased. The number of patients demonstrating any sign of clinical deterioration decreased substantially from 80.0% at baseline to 50.0% after 1 month of treatment with LAR to approximately one-third of the baseline value (26.5%) after 12 months of treatment, which can mainly be ascribed to a decrease in hospitalisation. Moreover, statistically significantly ($p < 0.0001$) more patients were observed with an improved psychotic condition compared to a worsened condition versus baseline at all assessed time points during follow-up.

Hospitalisation was analysed separately in three ways, each with a different definition of baseline (Haddad *et al.*, 2009).

With baseline as the first LAR administration, most patients had at least one full hospitalisation during the prospective (67 [79.8%] patients) and retrospective (69 [82.1%] patients) period. When baseline was shifted to the discharge date of the full hospitalisation starting prior to first LAR administration, three times more patients had at least one full hospitalisation during

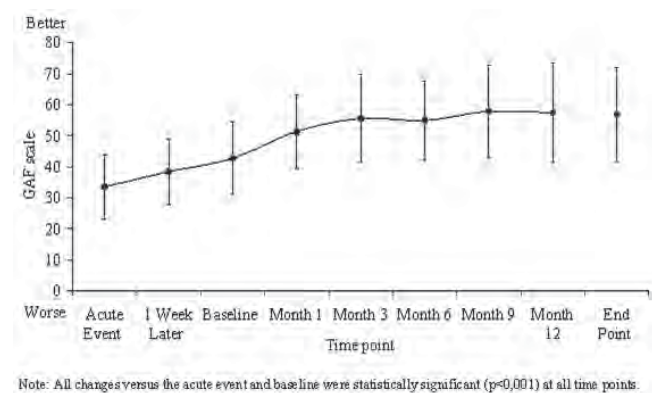


Figure 3
GAF Scores During the Study (All Patients Population)

the retrospective period (14 [60.9%] patients) than during the prospective period (5 [21.7%] patients).

The following data were obtained with baseline as the discharge date of the full hospitalisation starting prior to first LAR administration. For all patients with a full hospitalisation during the study, the mean (SD) total number of new stays during the retrospective period was 1.1 (0.74) with a mean (SD) total length of stay of 52.8 (55.80) days. During the prospective period, patients with full hospitalisation had 0.5 (0.87) new stays with a total length of 23.0 (57.23) days. The number of new stays was statistically significantly fewer ($p < 0.001$) and the total length of stays was statistically significantly shorter ($p < 0.001$) compared to the retrospective period.

Table II presents a third analysis of the hospitalisation data, excluding the "index" hospitalisations (Haddad *et al.*, 2009) and comparing results to the other two analyses discussed above. When discharge is taken as baseline, only few patients had 12-month follow-up data while most patients had follow-up data over a period of at least 9 months. Therefore, a time window of 9 months was chosen for this comparison. According to this analysis, results were comparable between the retrospective and prospective period.

The mean (SD) time to rehospitalisation was 215.3 (130.3) days. The rehospitalisation rate diminished over time and stabilised 6 months after discharge.

Symptom Resolution and Remission

The number of patients with symptom resolution showed an overall increase (Figure 4) from 14 (13.3%) patients at baseline

to 41 (50.0%) patients at Month 12, with the largest increase occurring during the first 3 months of treatment. In respect to baseline, statistically significantly ($p < 0.0001$) more patients showed resolution of symptoms compared to patients whose condition worsened (i.e., showing no resolution) at all assessed time points during follow-up. At Month 12, the condition of 31 (37.8%) patients had improved compared to 2 (2.4%) patients for which symptoms had worsened versus baseline.

Remission was observed for 16 (18.4%) patients after 6 months of LAR treatment and for 28 (34.1%) patients after 12 months. At end point, a higher number of patients in remission was observed in the LAR completer population (26 [36.1%] patients) than in the 'all patients' population (29 [28.4%] patients).

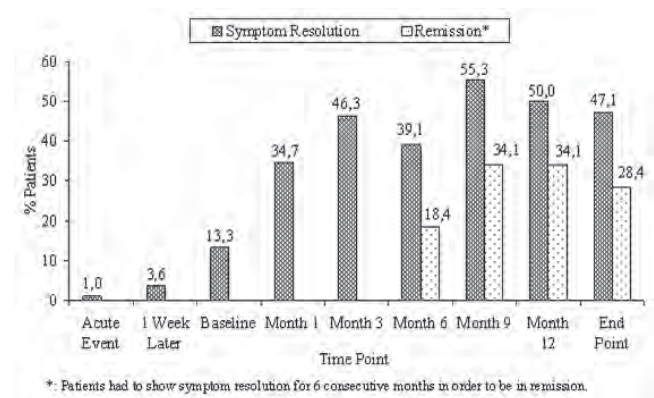


Figure 4 Symptom Resolution and Remission During the Study (All Patients Population)

Table II

Analysis of Hospitalisation Data With Baseline as LAR Start, Discharge, or Exclusion of Index Hospitalisation

Patients with full hospitalisation	-9m to BL	BL to 9m	Difference
% of patients			
BL=LAR start (N=86)	82.56	80.23	-2.33
BL=discharge (N=71)	78.87	35.21	-43.66
Excluding index hospitalisation ^a (N=86)	25.58	30.23	+4.65
Length of stay (days)			
BL=LAR start	32.1	60.7	+28.6
BL=discharge	41.0	21.9	-19.1
Excluding index hospitalisation ^a	14.8	17.1	+2.3
Number of stays			
BL=LAR start	1.09	1.17	+0.08
BL=discharge	1.07	0.52	-0.55
Excluding index hospitalisation ^a	0.35	0.43	+0.08

N=number of patients with data; BL=baseline; m=months

^a When discharge is taken as baseline, only few patients had 12-month follow-up data while most patients had follow-up data over a period of at least 9 months. Therefore, a time window of 9 months was chosen so that N was fairly stable across the different baseline calculations.

Secondary Outcome Parameters

An overview of the results of the secondary outcome parameters is presented for selected time points in Table III.

Psychiatric Resource Use

The largest decrease over time in type of psychiatric resource use was observed for patients visiting a psychiatric hospital and patients consulting a general practitioner.

Table III

Secondary Outcome Parameters (All Patients Population)

Parameter	Acute event	Baseline ^a	Month 6	Month 12
Psychiatric resource use, N	105	105	91	83
Emergency unit, n (%)	14 (13.3)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
General practitioner, n (%)	32 (30.5)	4 (3.8)	11 (12.1)	9 (10.8)
Neurologist, n (%)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0
Psychiatric hospital, n (%)	77 (73.3)	70 (66.7)	25 (27.5)	26 (31.3)
Psychiatrist, n (%)	45 (42.9)	31 (29.5)	39 (42.9)	38 (45.8)
Psychologist, n (%)	13 (12.4)	19 (18.1)	14 (15.4)	15 (18.1)
Social worker, n (%)	14 (13.3)	18 (17.1)	11 (12.1)	13 (15.7)
Other, n (%)	7 (6.7)	6 (5.7)	23 (25.3)	21 (25.3)
None of the above, n (%)	11 (10.5)	22 (21.0)	20 (22.0)	13 (15.7)
Antipsychotic treatment satisfaction ^b of the				
Patient, N	60	105	87	79
Mean (SD) score	3.2 (1.01)	2.3 (0.75)	2.0 (0.84)	1.8 (0.78)
Investigator, N	60	104	87	79
Mean (SD) score	3.2 (0.98)	2.1 (0.80)	1.9 (0.73)	1.7 (0.77)
Caregiver, N	57	95	80	76
Mean (SD) score	3.3 (0.98)	2.1 (0.78)	1.9 (0.79)	1.7 (0.75)
Caregiver assessment ^c of				
Attitude of patient, N	84	NA	86	80
Median (range) score	4.0 (2.0; 5.0)	NA	2.0 (1.0; 5.0)	2.0 (1.0; 4.0)
Treatment adherence of patient, N	84	NA	86	80
Median (range) score	4.0 (2.0; 5.0)	NA	2.0 (1.0; 5.0)	2.0 (1.0; 4.0)
Caregiver effort, N	78	NA	84	77
Median (range) score	2.0 (1.0; 5.0)	NA	2.0 (1.0; 5.0)	2.0 (1.0; 5.0)
Absenteeism, N	105	105	91	83
Absent from school, n (%)	2 (1.9)	2 (1.9)	13 (14.3)	2 (2.4)
Absent from work, n (%)	23 (21.9)	24 (22.9)	1 (1.1)	1 (1.2)
Other ^d , n (%)	80 (76.2)	79 (75.2)	77 (84.6)	80 (96.4)
Employment, N	105	2	91	83
Full-time, n (%)	26 (24.8)	0	25 (27.5)	19 (22.9)
Part-time, n (%)	5 (4.8)	0	4 (4.4)	1 (1.2)
Unemployed, n (%)	47 (44.8)	1 (50.0)	30 (33.0)	27 (32.5)
Long term sick leave, n (%)	21 (20.0)	1 (50.0)	30 (33.0)	33 (39.8)
Other ^e , n (%)	6 (5.7)	0	2 (2.2)	3 (3.6)

N=number of patients with data per time point, n=number of patients with this observation (for psychiatric resource, each patient could have used more than one resource), NA = not assessed

^a First intake of LAR.

^b Lower scores indicate more satisfaction.

^c Lower scores corresponded to a more positive patient attitude, a higher patient treatment adherence, and no more effort than usual from the caregiver to medicate the patient.

^d Not absent, not applicable or unknown

^e Student, housewife/dependent husband or sheltered work

Patient, Investigator and Caregiver Satisfaction

A statistically significantly ($p < 0.05$) higher satisfaction with treatment of patients, investigators, and caregivers versus the acute event as well as baseline was observed during the entire 12-month follow-up period.

The number of patients, investigators, and caregivers who rated treatment satisfaction as good or very good increased substantially from the acute event to Month 12, i.e., from 14 (23.3%) to 68 (86.1%) patients, from 12 (20.0%) to 67 (84.8%) investigators, and from 11 (19.3%) to 65 (85.5%) caregivers.

Caregiver Burden

Concerning the caregiver's assessment of the attitude and treatment adherence of the patient and his own effort, all changes from the acute event to follow-up were statistically significant ($p < 0.001$).

Considerably more caregivers assessed the attitude of their patient as positive at Month 12 (70 [87.5%] caregivers) compared to the acute event (17 [20.2%] caregivers), as well as their patient's treatment adherence (74 [92.5%] caregivers at Month 12 compared to 19 [22.6%] at the acute event). More caregivers considered their effort to be decreased at Month 12 (67 [87.0%] caregivers) versus the acute event (49 [62.8%] caregivers).

Absenteeism and Employment

The number of patients who were absent from school decreased steadily over time. At most 2 patients were absent from work at any time point during the 12-month treatment period. Less patients were unemployed at Month 12 than to at the time of the acute event.

Adverse Events

During LAR treatment, 70 AEs were reported for 42 (40.0%) patients. The incidence of patients with an AE during LAR treatment is presented in Table IV. The most frequently reported AE was weight increased (19 [18.1%] patients). Other AEs were reported by less than 5% of the patients. Extrapyramidal disorder and hyperprolactinaemia were reported as an AE for 4 (3.8%) patients each during LAR treatment. No AEs of injection site pain were reported.

The incidence of patients for who an AE was considered at least possibly related to LAR by the investigator is provided in Table V. Thirty-eight (36.2%) patients had an AE that was considered at least possibly related to LAR by the investigator. No deaths were reported during the study. Two (1.9%) patients had an SAE during LAR treatment: one had a relapse of multiple sclerosis and one attempted suicide. Four (3.8%) patients permanently discontinued LAR, i.e., one patient each with akathisia, fatigue, lactation disorder, and sexual dysfunction. No unexpected AEs were reported during this study.

Discussion

Results suggest that treatment with LAR is beneficial for early psychosis patients by ensuring medication delivery which leads to a known adherence status (Parellada *et al.*, 2005) and achieving a positive long-term outcome (Marshall *et al.*, 2005; Jeppesen *et al.*, 2008). To our knowledge, this was the largest observational non-interventional trial of LAR in early schizophrenia, and the only Belgian one.

Following initiation of LAR treatment, patients improved significantly in nearly all investigated efficacy parameters. These results are consistent with studies of LAR treatment in patients who had a first episode of schizophrenia (Chue and Emsley, 2007; Kim *et al.*, 2008) and those who were in an early stage of the disease (Christensen *et al.*, 2004; Saleem *et al.*, 2004; Parellada *et al.*, 2005; Christensen *et al.*, 2006; Macfadden *et al.*, 2008; Napryeyenko *et al.*, 2009; Olivares *et al.*, 2009; Scapati *et al.*, 2009). The continuation rate was similar to that of other LAR-studies (Parellada *et al.*, 2005; Lasser *et al.*, 2007; Emsley *et al.*, 2008a and c; Olivares *et al.*, 2009) and was higher than observed in studies with oral antipsychotics (McEvoy *et al.*, 2007; Kahn *et al.*, 2008; Emsley *et al.*, 2008c), which is of major importance considering the association of relapse with irregular administration of medication (Kane *et al.*, 1996). Furthermore, only 1 (1.0%) patient each discontinued due to lack of adherence and insufficient response of LAR compared to 31 (29.5%) and 11 (10.5%) patients who initiated LAR due to lack of adherence and insufficient response to previous antipsychotic treatment, respectively.

The e-STAR study, on which the protocol of this study was based, has been performed not only in Belgium but also in several European countries. A *post-hoc* analysis of these international data, including the Belgian ones, studied a 2-year LAR treatment in schizophrenia patients with a recent (≤ 2 years) versus a long-term (> 2 years) diagnosis and demonstrated that recently diagnosed patients showed a larger improvement (Olivares *et al.*, 2009). Our results are comparable to those of the recently diagnosed patients group in terms of patients who discontinued the study and improvement in hospitalisation data, severity of the disease (CGI-S), and functioning (GAF). The GAF mean (SD) score at Month 12 (57.5 [16.16]) was slightly lower than the score of 60 which is generally accepted as limit of social functioning, but patients improved on average 15 points compared to baseline and many were in remission, which has been shown to be predictive of good functioning (Lambert *et al.*, 2010). The results obtained in a naturalistic setting confirm that the use of long-acting antipsychotics should be considered as early as possible in treating the symptoms of schizophrenia (Emsley *et al.*, 2008a; Kane and Garcia-Ribera, 2009).

At least 80% of patients were recorded as always adhering to treatment. This high number is reliable because LAR requires intramuscular administration under medical supervision. Moreover, given the long elimination time of LAR, clinical efficacy will still be present 6 weeks after stopping administration. On the contrary, adherence to oral antipsychotic treatment tends to

Table IV

Incidence of Adverse Events During LAR Treatment (All Patients Population)

MedDRA System Organ Class, Preferred term	N=105	
	Number of patients (%)	Number of AEs
Any AE	42 (40.0)	70
Investigations	19 (18.1)	19
Weight increased	19 (18.1)	19
Nervous system disorders	13 (12.4)	18
Extrapyramidal disorder	4 (3.8)	6
Akathisia	3 (2.9)	3
Dyskinesia	1 (1.0)	1
Hyperkinesia	1 (1.0)	2
Multiple sclerosis	1 (1.0)	1
Multiple sclerosis relapse	1 (1.0)	1
Restless legs syndrome	1 (1.0)	1
Somnolence	1 (1.0)	1
Tremor	1 (1.0)	2
Psychiatric disorders	7 (6.7)	9
Depression	5 (4.8)	7
Anorgasmia	1 (1.0)	1
Suicide attempt	1 (1.0)	1
Reproductive system and breast disorders	6 (5.7)	9
Galactorrhoea	2 (1.9)	3
Sexual dysfunction	2 (1.9)	2
Amenorrhoea	1 (1.0)	2
Lactation disorder	1 (1.0)	1
Menstruation irregular	1 (1.0)	1
Endocrine disorders	4 (3.8)	6
Hyperprolactinaemia	4 (3.8)	6
General disorders and administration site conditions	2 (1.9)	3
Fatigue	2 (1.9)	3
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.9)	2
Hyperglycaemia	1 (1.0)	1
Obesity	1 (1.0)	1
Gastrointestinal disorders	1 (1.0)	2
Nausea	1 (1.0)	1
Vomiting	1 (1.0)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.0)	1
Gouty arthritis	1 (1.0)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.0)	1
Skin exfoliation	1 (1.0)	1
N=total number of patients with data		

be overestimated by treating physicians and by patients, as was clearly demonstrated in two studies that used objective measures to assess treatment adherence and compared this to the patient and physician opinion (Davis *et al.*, 1994; Remington *et al.*, 1995). Comparison of the oral and long-acting formulation of risperidone in first-episode patients showed a higher treatment adherence, lower relapse rate, and higher remission rate

for the long-acting formulation (Emsley *et al.*, 2008c; Kim *et al.*, 2008). Furthermore, the time from baseline to relapse proved to be associated with the time to non-adherence, which was significantly shorter in the oral risperidone group (Kim *et al.*, 2008).

The low number of patients with symptom resolution at baseline reflects the fact that patients were treated following an

Table V

Incidence of Adverse Events Considered at Least Possibly Related to LAR by the investigator (All Patients Population)

MedDRA System Organ Class, Preferred term, n (%)	N = 105		
	Possibly related	Probably related	Very likely related
Any AE related to LAR	19 (18.1)	17 (16.2)	2 (1.9)
Investigations	11 (10.5)	5 (4.8)	1 (1.0)
Weight increased	11 (10.5)	5 (4.8)	1 (1.0)
Nervous system disorders	5 (4.8)	5 (4.8)	0
Extrapyramidal disorder	2 (1.9)	2 (1.9)	0
Akathisia	0	3 (2.9)	0
Hyperkinesia	1 (1.0)	0	0
Somnolence	1 (1.0)	0	0
Tremor	1 (1.0)	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	3 (2.9)	1 (1.0)
Galactorrhoea	0	2 (1.9)	0
Amenorrhoea	0	1 (1.0)	0
Lactation disorder	0	0	1 (1.0)
Sexual dysfunction	0	1 (1.0)	0
Endocrine disorders	0	4 (3.8)	0
Hyperprolactinaemia	0	4 (3.8)	0
Psychiatric disorders	2 (1.9)	1 (1.0)	0
Depression	2 (1.9)	1 (1.0)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.0)	0	0
Nausea	1 (1.0)	0	0
Vomiting	1 (1.0)	0	0
General disorders and administration site conditions	0	1 (1.0)	0
Fatigue	0	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.0)	0	0
Hyperglycaemia	1 (1.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.0)	0	0
Skin exfoliation	1 (1.0)	0	0
N = total number of patients with data, n = number of patients with this AE			

acute psychosis. In a previous study, the remission rate after 12 months of LAR treatment (34%) was comparable to that of oral risperidone after 2 years of treatment (40%), but lower than that observed after a 2-year LAR-treatment (64%) (Emsley *et al.*, 2008c). Furthermore, Emsley *et al.* (2008b) showed that maintaining full remission is associated with greater improvements in other symptom domains, insight, and social and occupational functioning.

Many patients had at least one full hospitalisation during the retrospective period (60.9%) when baseline was the discharge date of the full hospitalisation prior to first LAR treatment. This is explained by the fact that for this study LAR was administered following acute psychosis, for which many patients were hospitalised as reflected by the high incidence of patients with at least one full hospitalisation in the 3 months prior to baseline (82.6%). Using the discharge date of the full hospitalisation prior to first LAR treatment as baseline, a large decrease in hos-

pitalised patients was observed during the 12-month prospective period resulting in overall 21.7% of patients with at least one full hospitalisation. As treatment adherence reduces the need for hospitalisation (Davis *et al.*, 1994; Olivares *et al.*, 2009) the high treatment adherence might be reflected in the lower incidence of patients who were hospitalised in the prospective period, which in turn reduces the healthcare cost.

Concerning the retrospective period it must be admitted that an unknown number of first episode patients are included, with very few or no previous hospitalisations before the index hospitalisation, which may have had an influence on the total retrospective hospitalisation data and hence the possibility of scoring lower prospectively.

During this study, patient attitude had improved and patient, investigator, and caregiver satisfaction with LAR treatment had increased. A review of Waddell and Taylor (2009) showed that

the patient's preference of long-acting medication as favourable antipsychotic treatment increased with experience. Moreover, a positive attitude of medical staff towards long-acting medication seemed to be correlated with their knowledge of this formulation.

The incidence of adverse events was low and most of them were expected. An observational study evidently cannot capture adverse events with the same level of detail as an investigational study, because only patient complaints after general enquiry or obviously distinct events are noted. However, the study duration of one year partly compensates for this by offering multiple opportunities to observe or hear about such events.

The strength of this study is its non-interventional, observational character, thereby increasing the extrinsic value of its conclusions. From a treating physicians perspective, it shows what can be expected in his/her patient population on an intent-to-treat basis, because virtually no restriction was applied to the recruitment of the patients into the study, except for exclusion of treatment-resistant patients and those with a history of ≥ 4 acute psychotic episodes related to relapses from schizophrenia.

Study limitations included the following. Long observation studies in schizophrenia patients also represent a challenge for follow-up since many tend to be "lost to follow-up" during treatment, which consequently hinders full documentation. The weakness of a mirror design resides in the recall bias: historical data tend to be underreported and this fact becomes more important with longer retrospective observation times. Intensive monitoring was performed during this study to limit

the underreporting bias and although it was certainly reduced, its elimination could not be proven. Analysing the hospitalisation data with the historical period is a method also used by other investigators (Niaz and Haddad, 2007). Additional weaknesses consist of an inherent bias towards improvement, the issue of how "index admissions" were analysed for those who begin LAR treatment as in-patients, and the selection of LAR responders (Haddad *et al.*, 2009). The bias to improvement is latent and not proven, and related to the selection of patients. Moreover, this faces the huge problem of rendering two equivalent groups in an eventual comparative observational study as no randomisation is performed. The selection of patients in fact reflects the perceived, but not yet proven, response by the investigator. The "index admissions" were addressed by performing an additional analysis with a baseline shift for each subject from first LAR administration to the discharge date of the full "index" hospitalisation starting prior to first LAR administration.

Potentially the study was too short, as an earlier study comparing oral to long-acting fluphenazine showed a difference only in the second year (Hogarty *et al.*, 1979). Hence, the full impact of the long-acting formulation may not have had the time to develop.

A non-interventional study cannot prove that the improvements were caused by the treatment with LAR, but we do show an association. Nevertheless, the observation of improved adherence to treatment with LAR compared to the oral antipsychotics and the improved clinical outcome suggest that LAR was important in generating this outcome because all factors in the treatment can be considered as standard-of-care.

Conclusions

Treatment with LAR during 12 months following a first episode or first two relapses of acute schizophrenic psychosis was associated with significant improvement in clinical and functional outcome of patients, as well as resolution of symptoms. Parameters of clinical deterioration showed significant improvement, for which a decrease in hospitalisation was the main reason. During treatment with LAR, a large decrease in the proportion of fully hospitalised patients was observed with statistically significantly fewer new stays and a statistically significantly shorter total length of stays compared to the retrospective period. In addition, the proportion of patients with a positive attitude increased substantially from the acute event to 1 month after treatment with LAR, while caregiver burden improved.

A high retention rate of patients (77%) on LAR at the end of follow-up was observed, which was substantially higher for LAR compared to oral antipsychotic treatment data in literature. It is generally accepted that antipsychotic treatment withdrawal or lack of treatment adherence in these patients is associated with a very high relapse rate. Therefore, use of LAR with its inherently clear treatment adherence potentially improves long-term outcome in these patients by reducing the relapse rate, which is confirmed in this study.

Acknowledgements

The study was sponsored by Janssen-Cilag, Belgium. The authors thank the following (neuro)psychiatrists for their participation in the study: Paul Lodewyck, Fabrice Godenir, Philippe Van Cauwenberghe, Renaud Jammaer, Vincent Paquet, Tom Festjens, Luc Renier, Benoit Gillain, Haitham Mourad, Tom Geuens, André De Nayer, Antoine Claus, Piet Kindts, Wim Van Daele, Erik Verhaeghen, Stefaan Geerts, Serge Gallemaers, Pierre Vanderkelen, Hans Hellebuyck, Andy De Witte, Joanna Mierzejewska, Serge Seghers, Wim Simons. Ellen Van Bavel of SGS Life Science Services contributed to writing this article.

Résumé

L'étude était multicentrique, non interventionnelle et observationnelle. Le but consistait à déterminer les résultats cliniques au bout de 12 mois de traitement par la rispéridone à action prolongée (LAR – Long-Acting Risperidone) chez 105 patients diagnostiqués schizophrènes selon les critères DSM-IV-TR et dont le traitement avait été instauré précocement dans le cours de la maladie (<4 épisodes). Une amélioration significative a été constatée au niveau des résultats cliniques et fonctionnels des patients, de même que la disparition des symptômes. À la fin de la période de suivi, un nombre de patients nettement supérieur (77%) poursuivaient toujours le traitement par la LAR par comparaison aux données de littérature relatives au traitement antipsychotique par voie orale.

Samenvatting

Dit was een multicentra, niet-interventionele en observationele studie. Het doel was het bepalen van de klinische uitkomst van 12 maanden behandeling met langwerkende risperidone (LAR) in 105 patiënten die gediagnosticeerd waren met schizofrenie volgens de DSM-IV-TR criteria en voor wie een behandeling reeds vroeg gestart was in de loop van hun ziekte (<4 episodes). Er werd een significante verbetering vastgesteld in de klinische en functionele uitkomst van de patiënten alsook het verdwijnen van de symptomen. Op het einde van de opvolgingsperiode was een beduidend hoger aantal patiënten nog behandeld met LAR (77%) in vergelijking met de literatuurdata over orale anti-psychootische behandeling.

Références

- Andreasen NC, Carpenter WT Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 162: 441-449 (2005).
- Barnes TR, Curson DA. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Safety* 10: 464-479 (1994).
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 53-59 (1998).
- Christensen TB, Kissling WK, Medori R. Direct switching to risperidone long-acting injectable: experience in patients early in the course of the disease. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, Paris (France), 20-24 June (2004).
- Christensen TB, Kissling WK, Medori R. Long-acting risperidone in patients with early psychosis – less than 1 year duration. Poster presented at the World Psychiatric Association (WPA) congress, Istanbul (Turkey), July 12-16 (2006).
- Chue P, Emsley R. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS Drugs* 21: 441-448 (2007).
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346: 16-22 (2002).
- Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 47: 741-743 (1994).
- De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psychiatry Clin Practice* 10: 285-290 (2006).
- De Nayer A, Masson A, Delatte B, Domken M-A, Floris M, Gillain B, Stillema E, Dubois V, Mallet L, Pirson O, Detraux J. Remissie bij schizofrenie. *Neuron Suppl* 11: 1-19 (2006).
- Emsley R, Medori R, Koen L, Oosthuizen PP, Niehaus DJ, Rabinowitz J. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis. A preliminary study. *J Clin Pharmacol* 28: 210-213 (2008a).
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 325-331 (2008b).
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 30: 2378-2386 (2008c).
- Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz, Fogelson DL, Bartzokis G, Aravagiri M. *Am J Psychiatry* 158: 1835-1842 (2001).
- Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trial and observational studies. *Br J Psychiatry Suppl* 195: S20-S28 (2009).
- Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster J-Y, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2: 11 (2006).
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 354-366 (2008).
- Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 36: 1283-1294 (1979).
- Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 38: 1157-1166 (2008).
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371: 1085-1097 (2008).
- Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 334: 34-41 (1996).
- Kane JM. Utilization of long-acting antipsychotic medication in patient care. *CNS Spectr* 11: 1-7; quiz 7-8 (2006).
- Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl* 195: S63-S67 (2009).
- Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 70: 187-194 (2004).
- Killackey E. Psychosocial and psychological interventions in early psychosis: essential elements for recovery. *Early Interv Psychiatry* 3: S17-S21 (2009).
- Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, Yook KH. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1231-1235 (2008).

- Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmler BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 12: 393-407 (2010).
- Lasser RA, Bossie CA, Kane JM. Long-acting risperidone in young adults with early schizophrenia or schizoaffective illness. *Ann Clin Psychiatry* 19: 65-71 (2007).
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373: 31-41 (2009).
- Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, Bilder R. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 57 (Supplement 9): 5-9 (1996).
- Macfadden W, Bossie C, Turkoz I, Kando J, Haskins JT. Effect of long-acting injectable risperidone on clinical outcomes in recently diagnosed, stable schizophrenia patients. Poster presented at the Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, Chicago (USA), October 2-5 (2008).
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62: 975-983 (2005).
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 164: 1050-1060 (2007).
- Moller HJ, Llorca PM, Sacchetti A, Martin SD, Medori R, Parellada E. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 121-130 (2005).
- Napryeyenko O, Burba B, Martinez G, Neznanov NG, Fischel T, Baylé FJ, Corrivetti G, Smeraldi E, Rabinowitz J. Efficacy and tolerability among patients with recent-onset schizophrenia treated with risperidone long-acting injectable (RLAI). Poster presented at the 9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris (France), June 28-July 2 (2009).
- Niaz OS, Haddad PM. Thirty-five months experience of long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr Scand* 1-11 (2007).
- Nordentoft M, Jeppesen P, Petersen L, Bertelsen M, Thorup A. The rationale for early intervention in schizophrenia and related disorders. *Early Interv Psychiatry* 3: S3-S7 (2009).
- Novak-Grubic V, Tavcar R. Treatment compliance in first-episode schizophrenia. *Psychiatr Serv* 50: 970-971 (1999).
- Olivares JM, Peuskens J, Pecenek J, Ressler S, Jacobs A, Akhras KS; e-STAR Study Group. Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry. *Curr Med Res Opin* 25: 2197-2206 (2009).
- Parellada E, Andrezina R, Milanova V, Glue P, Masiak M, St. John M, Medori R, Gaebel W. Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable. *J Psychopharm* 19: S5-14 (2005).
- Peeters E, Lowyck B, De Hert M, Torfs K., Peuskens J. Life chart data on first episode psychotic patients 10 years after hospital discharge. Book of Abstracts Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, Paris (France), 20-24 June (2004).
- Peuskens J, Mertens C, Kusters J, Paquet V, Van der Veken J, Jacobs A. Long-acting risperidone in the treatment of schizophrenia: data from a 24-month Belgian electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Acta Psychiatr Belg* 110: 34-46 (2010).
- Reinhard SC, Gubman GD, Horwitz AV, Minsky S. Burden assessment scale for families of the seriously mentally ill. *Eval Program Plan* 17: 261-269 (1994).
- Remington GJ, Adams ME. Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry* 40: S5-S11 (1995).
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 241-247 (1999).
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* Advance Access published May 31 (2010).
- Saleem P, Firmino H, Parellada E, Schreiner A, Möller H. Young patients (18-30 years) with schizophrenia and schizoaffective disorder: results of direct switching to long-acting injectable risperidone (StoRMi trial). Poster presented at the 12th biennial winter workshop on schizophrenia, Davos (Switzerland), February 7-13 (2004).
- Scapati F, Rossi A, Bernareggi MM, Giustra MG. Long-acting injectable risperidone (RLAI) in subjects in the early phases of schizophrenia or schizoaffective disorder: a 52 weeks Italian study. Poster presented at the World Psychiatric Association (WPA) congress, Florence (Italy), April 1-4 (2009).
- Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl* 195: S13-S19 (2009).
- Waddell L and Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 195: S43-S50 (2009).
- Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 70: 1397-1406 (2009).
- Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytma S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 68: 654-661 (2007).

Auteur correspondant :

Prof. Vincent Dubois

MD, PhD, Cliniques universitaires St-Luc (UCL),
Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussel (Belgium)

Les troubles psychotiques dans les démences : quand la psychiatrie croise la neurologie

Psychotic disorders in dementia : When psychiatry meets neurology

Martine Haidon, Catherine Piette, Marc Anseau, William Pitchot

Dementias are frequent pathologies. Psychotic symptoms are frequently associated with dementia. The prevalence of delusion in dementias vary from 10 to 73%. In dementia, psychotic disorders have a clinical presentation which is different from primary psychoses like schizophrenia. This reality encourages the clinician to eliminate an organic disorder in patients presenting psychotic disorders at an old age. According to clinical studies, the nonpharmacological approach is the first line strategy in the treatment of psychotic symptoms in dementia.

Key-words : Dementia – Alzheimer disease – Delusion – Hallucination - Antipsychotic

Introduction

Les démences sont des pathologies fréquentes. La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences, suivie par la démence vasculaire représentant environ 18% des démences. Chez des patients âgés de plus de 65 ans, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est de 4,4% et celle de la démence vasculaire de 1,6% (Grossman *et al.*, 2006).

Les symptômes psychotiques sont souvent associés aux démences. La prévalence des délires dans les démences varie de 10 à 73% (Fischer *et al.*, 2004). Certaines études ont montré une prévalence moyenne des troubles psychotiques (délires et hallucinations) de 41% chez des patients Alzheimer. On retrouve une prévalence des délires de 36% et des hallucinations de 18%, les hallucinations visuelles étant plus fréquentes (18%) que les hallucinations auditives (9%) (Ropacki *et al.*, 2005). On retrouve également les troubles psychotiques dans d'autres types de démences.

Les troubles psychotiques dans les démences ont une présentation clinique différente des psychoses primaires de type schizophrénie et d'autres troubles psychiatriques avec caractéristiques psychotiques. De plus, les troubles psychotiques peuvent parfois constituer les premiers symptômes d'une démence débutante, avant la survenue de troubles cognitifs évidents (Landreville *et al.*, 2005).

C'est au travers d'un cas clinique de maladie d'Alzheimer avec troubles psychotiques, que nous allons aborder dans cet article la revue de littérature concernant la présentation clinique, le diagnostic différentiel, l'imagerie médicale, la neurobiologie, le pronostic et le traitement des troubles psychotiques dans les démences.

Cas clinique

Monsieur A. est âgé de 69 ans. Il vit avec son épouse et a deux fils. Il est retraité depuis quelques années. Cadre dans une société pendant plus de 35 ans, le patient a eu une vie sociale très riche. Progressivement, Monsieur A. a vu son comportement se modifier. Le développement de troubles cognitifs importants et l'apparition d'idées délirantes et d'éléments dépressifs sont rapidement devenus ingérables pour l'entourage. Le médecin traitant a alors décidé de l'hospitaliser. Le patient n'a aucun antécédent psychiatrique particulier tant sur le plan personnel que familial. Selon le médecin traitant, le patient a toujours eu des traits de personnalité de type paranoïaque et narcissique. En outre, à la suite d'une intervention chirurgicale pour un canal lombaire étroit en 2004, Monsieur A. a développé un délire de persécution. Dans le cadre de ce délire, il était convaincu d'être victime d'une erreur médicale. Il a d'ailleurs entamé une action en justice contre le chirurgien pour obtenir réparation d'un préjudice. Quand on l'interroge sur cette question, il se révèle très agressif. A l'anamnèse, on retrouve également un délire de jalousie et d'infidélité. Il est en effet convaincu que sa femme entretient une relation homosexuelle avec leur femme de ménage. Au niveau comportemental, il s'isole et ne veut plus voir ses amis. Il est incapable de développer de l'empathie. En hospitalisation, l'observation clinique révèle un vocabulaire grossier, un comportement désinhibé, une dégradation de son hygiène corporelle et de sa tenue vestimentaire. Sur le plan thymique, on note également une humeur dépressive avec idées suicidaires. Ses affects sont plutôt inadaptés. On retrouve également de l'irritabilité, des accès de colère, des troubles du sommeil et une hyperphagie. Au niveau cognitif, il présente une amnésie des faits récents. En effet, en hospitalisation, il réitère plusieurs

Martine Haidon, assistante en psychiatrie, Catherine Piette, Chef de Clinique, Marc Anseau, Chef de Service, William Pitchot, Chef de Service Associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU-ULG, Sart Tilman, B-4000 Liège
Article soumis aux Acta Psychiatrica Belgica, septembre 2010

fois les mêmes questions souvent posées avec une certaine anxiété. Ces troubles mnésiques sont masqués et justifiés par le patient. Son orientation spatiale est conservée.

Le diagnostic retenu est celui d'une entrée en démence d'Alzheimer avec troubles psychotiques. Ce diagnostic repose sur l'observation clinique et la réalisation d'exams complémentaires: biologie, sérologie virale, testing neuropsychologique, EEG, ECG, Scanner et IRM cérébrale. Cette entrée en démence se présente sous la forme de troubles cognitifs avec une altération de la mémoire à court terme, et une perturbation des fonctions exécutives. Par contre, il n'y a pas d'aphasie, d'apraxie, ni d'agnosie. Des troubles psychotiques sont également présents, avec un délire de persécution, de jalousie et d'infidélité. On retrouve des troubles du comportement comme une altération importante du fonctionnement social et familial. Sur le plan thymique, on retrouve des affects dépressifs avec des idées suicidaires ainsi que des variations d'humeur brutales, une très grande irritabilité et des accès de colère incontrôlables. Le patient ne présentant pas de troubles moteurs à l'examen clinique, les diagnostics de maladie de Parkinson avec démence ou de démence à corps de Lewy peuvent à priori être exclus. La présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie pourraient faire évoquer une démence vasculaire. Cependant, le caractère progressif et peu fluctuant de l'évolution clinique ne plaide pas pour ce diagnostic. L'imagerie médicale ne montre d'ailleurs pas de lésions vasculaires. La démence fronto-temporale et la maladie d'Alzheimer restent les deux autres options diagnostiques à envisager. D'emblée, la démence fronto-temporale peut être éliminée car dans ce type de démence, les troubles psychotiques sont rares voire inexistantes. La maladie d'Alzheimer avec troubles psychotiques apparaît finalement comme le diagnostic plus probable.

Clinique des troubles psychotiques dans les démences

Dans les démences, les idées délirantes sont plus fréquentes que les hallucinations, elles sont stables et constantes, simples, basées sur des croyances élémentaires et peu structurées. Les thèmes délirants retrouvés sont, par ordre décroissant de fréquence, notamment dans la maladie d'Alzheimer, le délire de référence, de persécution, de préjudice (vol), d'interprétation avec le délire d'imposture ou phénomène de Capgras, d'abandon, de jalousie, d'infidélité. Concernant le délire de persécution, il apparaît en moyenne après deux ans d'évolution de la maladie d'Alzheimer et il se maintient durant environ un an. Les persécuteurs changent assez fréquemment et peuvent comporter des membres de la famille, des voisins ou amis, des bandes ou des personnes inconnues. Les hallucinations sont surtout visuelles, parfois auditives et très rarement gustatives, olfactives ou tactiles. Elles peuvent prendre différentes formes comme la vision de personnes étrangères ou familières absentes, d'animaux ou d'insectes. Dans les démences à corps de Lewy, les

éléments délirants sont fréquents et apparaissent précocement dans la maladie. Lorsqu'ils sont présents, ils sont généralement plus élaborés et systématisés que dans la maladie d'Alzheimer. Les hallucinations sont caractérisées par leur grande persistance et elles occasionnent beaucoup de souffrance psychologique au patient. Elles sont beaucoup plus précises et plus détaillées (personnages, animaux) que dans la maladie d'Alzheimer et ne sont pas habituellement vécues comme menaçantes. Elles sont constantes dans la journée et peuvent apparaître dès le matin. Dans les démences liées à l'évolution de la maladie de Parkinson, les hallucinations se retrouvent chez les parkinsoniens âgés ou dans les maladies de Parkinson évoluées (Landreville *et al.*, 2006; Défontaines, 2004).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des troubles psychotiques dans les démences se fait avec des pathologies organiques comme le delirium, les confabulations, les hallucinoses somatiques et des pathologies psychiatriques comme les psychoses primaires et les autres troubles psychiatriques avec caractéristiques psychotiques.

Dans le delirium, à l'avant-plan, on retrouve les troubles de la vigilance, une obnubilation de la conscience, une confusion, et une désorientation temporo-spatiale. Il s'agit plus ici d'un trouble de l'attention et de la concentration retentissant sur le bon fonctionnement de la mémoire, qu'un trouble réel de la mémoire. Il est fréquemment accompagné d'hallucinations visuelles et d'idées délirantes. Les thèmes retrouvés sont oniriques, de catastrophe ou de zoopsie et sont souvent angoissants. Le delirium peut se surajouter à tout autre trouble, dont la démence. Il s'en distingue par sa présentation, à savoir une installation brutale, une évolution fluctuante dans la journée, un âge de survenue variable. Son origine est organique et il constitue une urgence thérapeutique (DSMI-V-TR, 2003; Guelfi *et al.*, 2007).

Il est important de distinguer les idées délirantes des confabulations rencontrées notamment dans le syndrome de Korsakoff. Ces confabulations relèvent des troubles cognitifs et consistent en récits et propos dans lesquels se télescopent le présent et le passé, se mélangent le réel et l'imaginaire. Les confabulations sont momentanées et sont composées de souvenirs autobiographiques (vie familiale, professionnelle ou passé récent) temporellement sorties de leur contexte. Leur contenu est changeant et peut être modifié par des suggestions.

Les hallucinations doivent être distinguées des hallucinoses somatiques qui sont des phénomènes hallucinatoires en l'absence de troubles cognitifs, mais associés à un déficit sensoriel. Par exemple lors d'une atteinte de l'acuité visuelle ou dans l'hallucinosité du sourd (Syndrome de Charles Bonnet). L'atteinte de l'acuité visuelle est identifiée comme facteur de risque important pouvant favoriser l'apparition d'hallucinoses au cours de l'évolution d'une démence. La correction de ce type de déficit

peut, chez certains patients souffrant de démence, les faire disparaître (Landreville *et al.*, 2005).

Dans les causes psychiatriques, on retrouve la schizophrénie, les troubles schizo-affectifs, les troubles délirants, les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur et la manie. Dans la schizophrénie, les hallucinations sont plus fréquentes que les idées délirantes. On retrouve essentiellement des hallucinations auditives (le sujet entend des voix familières ou non, parfois Dieu ou le Diable), leur contenu est le plus souvent désagréable, péjoratif, effrayant, menaçant ou obscène. Ces voix conversent entre elles, parlant au sujet à la troisième ou à la deuxième personne, en commentant ses actes ou ses pensées ou en donnant des ordres. Le sujet suspend sa parole dans une attitude d'écoute, en négligeant l'environnement et il peut converser à haute voix avec ses interlocuteurs invisibles. Les hallucinations sont plus rarement visuelles, cénesthésiques et rarement olfactives, tactiles et gustatives. Les idées délirantes sont floues, peu construites, non systématisées, bizarres. Les thèmes délirants retrouvés sont le délire de référence, de persécution, de contrôle, d'influence, de grandeur, mystique, de dépersonnalisation, de déréalisation, du fonctionnement du corps. Le début de la maladie se rencontre le plus souvent chez le jeune adulte. On retrouve en parallèle, des symptômes de désorganisation et des symptômes négatifs. Dans les troubles délirants, on retrouve essentiellement des idées délirantes, dont les thèmes sont des délires érotomaniaques, de jalousie, mégalomaniaques, de persécution, hypochondriaques. Le mécanisme est interprétatif. Elles sont non bizarres et possèdent une apparente logique. Le sujet peut continuer à fonctionner normalement socialement, sauf à l'occasion d'une phase d'exaltation passionnelle et lorsqu'il passe à l'acte. Dans l'épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur, on retrouve essentiellement des idées délirantes, avec des thèmes de ruine, d'incurabilité, d'indignité, de déni d'organe,... Dans la manie, on retrouve également des idées délirantes, avec des thèmes mégalomaniaques, des idées de grandeur,... (DSM-IV-TR, 2003; Guelfi *et al.*, 2007).

Imagerie médicale

Des études utilisant la neuroimagerie fonctionnelle chez des patients Alzheimer avec des hallucinations ont montré une diminution du métabolisme cérébral dans le cortex pariétal droit, temporal médian gauche et préfrontal dorso-latéral gauche. On a également mis en évidence une hypoperfusion du lobe temporal médian gauche et du lobe préfrontal dorso-latéral gauche chez des patients Alzheimer avec un délire paranoïde. D'autres études, chez des patients Alzheimer avec un délire de vol, ont montré une hypoperfusion significative du lobe pariétal médian postérieur droit, alors que d'autres ont montré d'autres zones d'hypoperfusion corticale (Assal *et al.*, 2002). Une étude a également rapporté que les délires sont en lien avec un hypométabolisme, particulièrement dans le cortex dorso-latéral

supérieur droit et le gyrus cingulaire antérieur. De plus, l'hypométabolisme dans le pôle frontal inférieur droit et l'aire fronto-orbitaire est corrélé avec l'intensité clinique du délire. Donc, le délire dans la maladie d'Alzheimer pourrait être en relation avec un dysfonctionnement du lobe frontal (Schneider *et al.*, 2004). L'imagerie fonctionnelle des transporteurs de la dopamine qui donne des informations sur l'intégrité du système dopaminergique nigrostrié, montre des anomalies dans la démence à corps de Lewy et dans la maladie de Parkinson, mais pas dans la maladie d'Alzheimer. Le faible taux de transporteur de la dopamine dans le ganglion basal révèle être assez caractéristique de la démence à corps de Lewy (Grossman *et al.*, 2006).

L'imagerie fonctionnelle (PET ou SPECT) peut aider à faire une distinction biologique entre la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer, car la dégénérescence nigrostriée sévère apparaît dans la démence à corps de Lewy, mais pas dans la maladie d'Alzheimer. Basé sur ce principe, des études radiographiques ciblant les fonctions dopaminergiques pré-synaptiques ont toujours démontré la capacité à distinguer la démence à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer dans des études post-mortem. In vivo, les données d'imagerie dopaminergique pré-synaptique confirment bien les données neuropathologiques, suggérant une sensibilité remarquable de 88% et une spécificité de 100% pour la procédure d'imagerie pour distinguer la démence à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer (Tatsch, 2008). Selon Bruen *et al.* (2008), dans une étude de patients Alzheimer d'évolution modérée, le délire serait associé à une diminution de densité de la matière grise au niveau du lobe frontal gauche, et du cortex fronto-pariétal droit. Des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle montrent que les patients souffrant de maladie de Parkinson accompagnée d'hallucinations visuelles réagissent aux stimuli visuels avec une plus grande activation frontale et subcorticale et moins d'activation corticale visuelle que les patients avec une maladie de Parkinson sans hallucinations visuelles (Fénelon, 2008).

Neurobiologie

Des études neurobiologiques montrent que les troubles psychotiques sont associés à une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques M2 dans le cortex orbito-frontal et les hallucinations à une augmentation des mêmes récepteurs dans le cortex temporal médian. Ces données montrent que ces changements pourraient être des facteurs de risque de l'expression de symptômes neuro-psychiatriques dans la maladie d'Alzheimer (Lai *et al.*, 2001). Plusieurs associations ont été décrites entre des polymorphismes sélectifs pour les gènes codant pour les récepteurs de certains neurotransmetteurs et la présence de symptômes neuro-psychiatriques divers dans la maladie d'Alzheimer. Holmes *et al.* (2001) relie nettement les hallucinations (et les comportements agressifs) au polymorphisme DRD1 du gène récepteur de la dopamine et les délires au polymorphisme DRD3. Le polymorphisme du gène du récepteur sérotoninergique 2A est corrélé avec des symptômes

psychotiques dans la maladie d'Alzheimer à début tardif (Nacmias *et al.*, 2001).

Des études génétiques montrent que des anomalies chromosomiques sont un facteur de risque dans le développement de BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia). Une association a été montrée entre le polymorphisme des gènes des récepteurs à la sérotonine (5HT2A102-T/C et 5HT2C Cys23Ser) et les hallucinations visuelles et auditives. On retrouve une association avec les troubles psychotiques chez des patients Alzheimer, homozygotes pour DRD1 allèle B1 et homozygotes pour DRD3. Le polymorphisme génétique du transporteur de la sérotonine (génotype L/L) dans la maladie d'Alzheimer semble être associé à un phénotype distinct caractérisé par des symptômes psychotiques et des comportements agressifs. Dans la maladie d'Alzheimer, les lésions pathologiques typiques sont l'enchevêtrement des neurofibrilles (Neurofibrillary tangles-NFT). Ces lésions correspondent à un motif de distribution caractéristique, corrélé avec le stade de la démence. Dans les premiers stades, il y a une invasion de l'hippocampe, tandis que dans les stades plus avancés de la maladie, on retrouve aussi un envahissement du néo-cortex. Comme on pouvait s'y attendre, les différents troubles comportementaux reflètent l'envahissement d'aires cérébrales différentes. Il a été décrit que les patients atteints de maladie d'Alzheimer qui développent des troubles psychotiques ont une densité plus élevée de NFT dans le néo-cortex (frontal moyen, tiers antérieur du lobe temporal supérieur, pariétal inférieur) comparés aux patients qui n'ont pas développés de troubles psychotiques. Dans d'autres types de démences, on observe une association entre la localisation de lésions pathologiques et des troubles comportementaux. Dans la démence à corps de Lewy, on a montré une forte association entre la densité des corps de Lewy dans l'amygdale et le cortex para-hippocampique et la présence d'hallucinations visuelles sévères (Liperoti *et al.*, 2008).

Evolution et pronostic

L'évolution et le pronostic des troubles psychotiques sont caractéristiques dans les démences. Ces troubles durent en général deux à trois mois chez la plupart des patients. Par contre, le taux de récurrence de ces troubles à un an est évalué aux alentours de 95% dans la maladie d'Alzheimer (Bassiony *et al.*, 2003). Dans une étude où les sujets Alzheimer étaient évalués tous les 3 mois pendant 1an, 57% ont présenté des symptômes psychotiques à au moins deux occasions. Dans une autre étude, après 1 an de suivi, on retrouvait 44% des patients avec un délire, 26% avec des hallucinations visuelles et 45% avec des hallucinations auditives. Les troubles psychotiques semblent donc rarement persister après plusieurs mois d'évolution de la maladie (Ropacki *et al.*, 2005). La prévalence globale des troubles psychotiques dans les démences augmenterait avec la progression de la maladie démentielle en parallèle avec la dégradation des fonctions cognitives du patient. Le délire tendrait à être plus répandu au début de la maladie, mais il diminuerait

lorsque la dégradation cognitive devient plus sévère dans les stades plus avancés de la maladie. Les hallucinations diminueraient également tandis que la dégradation cognitive devient plus sévère (Ropacki *et al.*, 2005). Les symptômes psychotiques seraient les plus actifs durant le stade modéré de la démence d'Alzheimer. Dans une étude, 35% des patients évoluant du stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer manifestaient des délires. Et dans une autre étude, au stade modéré de la maladie, on retrouvait 52% des patients avec des délires (Rao *et al.*, 1998). Cependant, d'autres études ont montré des données contradictoires concernant la relation entre la sévérité de la dégradation cognitive et les troubles psychotiques chez les patients Alzheimer. Par contre, des études montrent un lien entre la présence de troubles psychotiques et une plus grande dégradation fonctionnelle chez les patients Alzheimer (Rao *et al.*, 1998). La relation variable entre ces troubles psychotiques et la dégradation cognitive dans la démence pourrait être due à une relation forte entre le délire et la dégradation cognitive, beaucoup plus qu'à un lien entre cette dégradation cognitive et les hallucinations (Bassiony *et al.*, 2003). Alors que les troubles psychotiques pourraient être associés à un déclin cognitif et/ou fonctionnel accéléré, il n'apparaît pas qu'ils soient associés à une augmentation de la mortalité. Les principaux éléments prédisposant à un déclin cognitif sont l'agression physique, les troubles du rythme diurne, les idées de persécution et les hallucinations. Des études suggèrent que les idées de persécution ainsi que l'utilisation d'antipsychotiques prédisent un déclin plus rapide dans les démences (Schneider *et al.*, 2004). Enfin, les patients déments les plus exposés à développer des symptômes psychotiques persistants sont ceux qui présentaient déjà des troubles psychiatriques lors de l'évaluation initiale de la maladie démentielle (Landreville *et al.*, 2005).

Traitement

Dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, les inhibiteurs de la cholinestérase (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) sont la référence. Ils améliorent la cognition par la correction du déficit cholinergique central. Ces médicaments ont été approuvés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée après avoir démontré leur capacité à retarder le déclin cognitif de 6 à 12 mois (Grossman *et al.*, 2006). La Donepezil n'améliore pas seulement de manière significative les déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer modérée à sévère, mais montre également un effet positif sur les délires, l'irritabilité et la désinhibition (Barak *et al.*, 2001). Comme différentes régions cérébrales semblent impliquées dans l'apparition des BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia), différents neurotransmetteurs seraient également impliqués dans la pathogenèse de ces troubles (acétylcholine, dopamine, sérotonine). La plupart des traitements pharmacologiques des BPSD seraient basés aussi bien sur les drogues augmentant l'activité de ces neurotransmetteurs (acétylcholine), que diminuant ou modulant leur activité (dopamine, sérotonine). Les agents antipsychotiques peuvent être utilisés pour le traitement des symptômes

psychotiques dans la maladie d'Alzheimer. Une étude a montré que de faibles doses d'halopéridol (Haldol[®]) ou de rispéridone (Risperdal[®]) sont comparables dans la gestion de l'agressivité et des troubles psychotiques (Chan *et al.*, 2001). Les patients sous halopéridol montrent cependant plus d'effets secondaires extra-pyramidaux que les patients traités par rispéridone. De faibles doses d'olanzapine (Zyprexa[®]) sont efficaces dans le traitement des délires dans la maladie d'Alzheimer (Street *et al.*, 2001; Mintzer *et al.*, 2001). Ce qui ressort d'études plus récentes, c'est que les antipsychotiques atypiques, et notamment la rispéridone (dose moyenne de 1 mg par jour) et l'olanzapine (dose moyenne de 5,5 mg par jour) ont une efficacité égale ou supérieure au placebo, chez des patients Alzheimer avec des troubles psychotiques, de l'agressivité ou de l'agitation. Cependant, ces bénéfices ont été mis en évidence seulement chez les patients qui ont tolérés ces médicaments. D'autres études ont montré également que la rispéridone et l'olanzapine pouvaient réduire l'agressivité, mais que seule la rispéridone avait un effet favorable sur les troubles psychotiques par rapport au placebo. Cependant, un risque accru de symptômes extra-pyramidaux et de troubles cérébro-vasculaires associés aux antipsychotiques atypiques devrait l'emporter sur l'efficacité modeste de ces médicaments. Sur base de différentes études cliniques évaluant la sécurité des antipsychotiques atypiques et de l'importance de l'effet placebo, l'approche non-pharmacologique est la stratégie de première ligne dans le traitement des BPSD. L'approche pharmacologique basée sur l'utilisation d'antipsychotiques est

donc recommandée pour un traitement à court terme (pas plus de trois mois) et parmi les patients manifestant des symptômes psychotiques sévères à l'origine d'une souffrance personnelle et familiale importante (Liperoti *et al.*, 2008). La combinaison de la pharmacothérapie et de la gestion psychosociale reste recommandée actuellement (Saddichha *et al.*, 2008). Certaines études ont également mis en évidence une accélération du déclin cognitif à la suite de l'introduction de neuroleptiques (Ballard *et al.*, 2008).

Dans la maladie de Parkinson avec démence et la démence à corps de Lewy, le traitement des troubles psychotiques doit se faire de manière prudente. Le traitement de base se fait par antipsychotiques. Avant leur introduction, il faut que le traitement anti-parkinsonien soit réévalué et simplifié au maximum. Il est important de surveiller l'aggravation potentielle du parkinsonisme chaque fois qu'il y a une augmentation du dosage de l'antipsychotique. L'antipsychotique généralement prescrit est la quétiapine avec une dose de départ de 12,5 mg à 25 mg par jour et une dose moyenne d'entretien de plus ou moins 75 mg par jour. Cependant, la clozapine (Léponex[®]) est actuellement le seul antipsychotique dont l'efficacité a été démontrée pour le traitement des troubles psychotiques dans la maladie de Parkinson. En pratique, son utilisation est réservée aux patients ne tolérant pas la quétiapine. Ce choix clinique s'explique par le risque d'agranulocytose associé à la prescription de clozapine (Weintraub *et al.*, 2007).

Conclusion

Les troubles psychotiques dans les démences ont une présentation clinique particulière, une évolution, un pronostic ainsi qu'un traitement différents des troubles psychotiques rencontrés dans les pathologies psychiatriques. Cette réalité doit inciter le clinicien à éliminer une pathologie organique (démence) chez les patients développant des troubles psychotiques à un âge avancé. Des études montrent que le taux de placement en institution de patients présentant une démence avec des troubles psychotiques, toutes démences confondues, augmente de 20% la première année après le diagnostic à 50% après cinq ans. Le temps moyen de placement en institution est estimé entre 30 et 40 mois (Luppa *et al.*, 2008). Les délires et les hallucinations contribuent fortement au placement précoce, à la réduction du bien-être du patient et au fardeau des soignants qui s'occupent du patient. De plus, les troubles psychotiques seraient associés à une progression plus rapide du syndrome démentiel (Bassiony *et al.*, 2003). Selon Assal *et al.* (2002), les symptômes neuro-psychiatriques ne sont pas de simples réactions à des maladies neurologiques (démences), mais des symptômes complexes qui dérivent de modifications neurobiologiques dans des régions cérébrales spécifiques, associées à des prédispositions génétiques et des interactions avec l'environnement. Selon Liperoti *et al.* (2008), l'étiologie de ces symptômes doit sans aucun doute encore être clarifiée, et cela contribue certainement aux limites pharmacologiques dans l'approche de ces troubles (BPSD). Néanmoins, il est concevable que plusieurs facteurs incluant des composantes neurobiologiques, physiques et environnementales soient probablement impliqués (Liperoti *et al.*, 2008). Toujours selon Liperoti *et al.* (2008), il existe des preuves évidentes que l'origine des BPSD dans la maladie d'Alzheimer se retrouve dans des anomalies anatomiques et biochimiques identifiables et en relation avec l'existence d'un large éventail de symptômes psychopathologiques. D'autres études cliniques sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie des troubles psychotiques dans les démences et surtout mieux cibler le traitement pharmacologique.

Résumé

Les démences sont des pathologies fréquentes. Les symptômes psychotiques sont souvent associés aux démences. La prévalence des délires dans les démences varie de 10 à 73%. Les troubles psychotiques dans les démences ont une présentation clinique différente des psychoses primaires de type schizophrénie et d'autres troubles psychiatriques avec caractéristiques psychotiques. Cette réalité doit inciter le clinicien à éliminer une pathologie organique (démence) chez les patients développant des troubles psychotiques

à un âge avancé. Sur base de différentes études cliniques évaluant la sécurité des antipsychotiques atypiques et de l'importance de l'effet placebo, l'approche non-pharmacologique est la stratégie de première ligne dans le traitement des symptômes psychotiques dans la démence.

Mots-clés : Démence – Maladie d'Alzheimer – Délire – Hallucination – Antipsychotique

Références

American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR), Masson, p157-207, p343-491 (2003).

Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. *International Review of Psychiatry*, 20(4): 396-404 (2008).

Barak Y, Bodner E, Zemishlani H, et al. Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a 6-month open trial; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Bassiony MM, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. *Psychosomatics*, 44(5): 388-401 (2003).

Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt9): 2455-63 (2008).

Chan W-C, Lam LC-V, Choy CN-P, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioral and psychological symptoms in Chinese dementia patients; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Daléry J, Waintraub L. Schizophrénie et autres troubles psychotiques; in Guelfi JD, Rouillon F. (Eds): Manuel de psychiatrie. Paris, Masson, p221-234 (2007).

Défontaines B. Les démences: classification, clinique, physiopathologie et traitements. Med-Line Editions, p41-100, p111-116, p121-137 (2004).

Derouesn  C. **Démences**; in Guelfi JD, Rouillon F. (Eds): Manuel de psychiatrie. Paris, Masson, p286-294 (2007).

F nelon G. Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectrums*, 13(3 Suppl 4): 18-25 (2008).

Fischer C, Bozanovic-Sosic R, Norris M. Review of delusions in dementia. *Am J of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, Vol 19, No1, 19-23, January/February (2004).

Grossman H, Bergmann Ch, Parker S. Dementia: A Brief Review. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, Vol. 73 No7, 985-992, November (2006).

Holmes C, Smith H, Ganderton R, et al. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Lai MK, Lai OF, Keene J, et al. Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Landreville P, Rousseau F, V zina J, Voyer Ph. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. *Maloine*, p32-38, p193-214 (2005).

Liperoti R, Pedone C, Corsonello A. Antipsychotics for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Current Neuropharmacology*, Vol 6, No2: 117-24 (2008).

Luppa M, Luck T, Br hler E, König HH, Riedel-Heller SG. Prediction of Institutionalisation in Dementia: A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26: 65-78 (2008).

Mintzer J, Faison W, Street JS, et al. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Nacmias B, Tedde A, Forleo P, et al. Association between 5-HT2A receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Rao V, Lyketsos CG. Delusions in Alzheimer's disease: a review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(4): 373-82 (1998).

Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*, 162 (11): 2022-30, Nov (2005).

Saddichha S, Pandey V. Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia: A critical review of pharmacological and nonpharmacological strategies. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 23(2): 150-61 (2008).

Schneider LS, Dagerman KS. Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *Journal of Psychiatric Research*, 38(1): 105-11 (2004).

Street JS, Clark SC, Kadam DL, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia; in Assal F, Cummings JL: Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology*, 15(4): 445-50 (2002).

Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in differential diagnosis of dementia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35 suppl 1: S51-7 (2008).

Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and Management of Psychosis in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies. *American Journal of Psychiatry* 164(10): 1491-98 (2007).

Auteur correspondant :

Martine Haidon

Assistante en psychiatrie, Service de Psychiatrie
et de Psychologie médicale, CHU-ULG, Sart Tilman,
B-4000 Liège

Accroître la sensibilité de la P300 à l'aide d'un paradigme oddball émotionnel bimodal

Increasing P300 sensitivity through an emotional bimodal oddball

Dyna Delle-Vigne, Salvatore Campanella, Hendrik Kajosch, Paul Verbanck, Charles Kornreich

Psychiatry has never been able to cope satisfactorily with the difficult question of differential diagnosis. It has been thought that clinical neurophysiology, through the analysis of P300 impairments, could solve this problem. But a lack of sensitivity and of specificity precludes its clinical use. We propose that the use of an emotional oddball, using crossmodal (audio-visual) stimuli, could solve some of these problems. As psychiatric patients usually show some deficits in emotional information processing, investigating them with ERP could elicit different patterns of P300 and prior brain waves. We hope, through this new design, to be able to differentiate between normal and pathological, and to discriminate more accurately patients with different pathological processes.

Key Words : event-related potentials, P300, EEG, clinical neurophysiology, oddball, crossmodal, emotional facial expressions

De tout temps, la psychiatrie n'a pu échapper à la question du diagnostic différentiel, tant dans la théorie que dans la pratique, soulevant au passage la thématique de la différenciation entre le normal et le pathologique (voir par exemple Duyckarts, 1964 ; Canguilhem, 1972 ; Wakefield, 2007). La subjectivité du patient complexifiant ce processus, une volonté de standardiser les méthodes de diagnostic psychiatrique a vu le jour. Dans ce souci d'objectivation des troubles, les praticiens ont cru résorber le problème en classifiant les symptômes observés chez un individu en référence à une nosologie particulière. Actuellement, la nosologie la plus fréquemment utilisée est celle du Diagnostic of Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Bien que cet outil de travail permette un certain consensus dans la pratique clinique, le diagnostic psychiatrique reste cependant une hypothèse de travail susceptible d'évoluer en fonction de l'effet thérapeutique et du contexte social (Timsit-Berthier, 2003).

Développement d'une neurophysiologie clinique

Suite aux diverses critiques dont fait toujours l'objet le DSM (Wakefield, 1992, 2007 ; Sadock et Sadock, 2005), a émergé peu à peu le souhait de créer un courant qui fonderait cette nosologie psychiatrique sur des bases neurophysiologiques (Guérit, 1998, cité dans Timsit-Berthier, 2003). La définition des processus cérébraux à la base de diverses fonctions cognitives serait rendue possible par une approche multidisciplinaire. Ce nouveau courant emprunterait à la psychologie cognitive son

potentiel de définition des différentes étapes des processus cognitifs, et à la neuropsychologie les liens que la discipline établit entre les modèles cognitifs et leur localisation cérébrale par le biais des doubles dissociations. L'objectif principal de cette branche des neurosciences cognitives est de définir des marqueurs physiologiques associés à diverses maladies psychiques. Un marqueur physiologique est une modification d'une variable psychobiologique reflétant une anomalie structurelle ou fonctionnelle, présente avant, pendant et/ou après la maladie (Campanella et Streel, 2008). On qualifie de « marqueur trait » le fait que l'anomalie soit présente pendant et après la maladie, de « marqueur état » lorsque les anomalies patentes pendant la maladie se normalisent après la rémission, et de « marqueur de vulnérabilité » lorsqu'il y a une prédisposition à développer la maladie, sans pour autant nécessairement l'exprimer. La découverte de ces marqueurs permettrait idéalement de les utiliser comme complément au diagnostic, voire même comme éléments pronostiques, ou encore comme aide au choix du traitement et à son suivi.

L'imagerie cérébrale et la neurophysiologie clinique : techniques complémentaires

L'avancée des techniques d'imagerie cérébrale appuie de manière empirique ce nouveau courant, et permet d'allier les principes fondamentaux des deux disciplines. L'imagerie par résonance magnétique permet de visualiser les corrélats neu-

Delle-Vigne, D; Campanella, S. PhD; Verbanck, P., MD, Kornreich, C. MD, PhD. - Laboratoire de Psychologie Médicale, Université Libre de Bruxelles, site du CHU Brugmann. Place Van Gehuchten 4. 1020 Brussels. Belgium

The present research has been supported by the Laboratoire de Psychologie Médicale; Université Libre de Bruxelles. Salvatore Campanella is Research Associate at the Belgian Fund of Scientific Research (FNRS).

raux associés à diverses activités mentales, avec une résolution spatiale très précise. Une localisation anatomique exacte des régions activées par certaines tâches est ainsi obtenue ; néanmoins, la résolution temporelle de cette méthode reste à explorer.

La technique des potentiels évoqués (Event-Related Potentials, ERP) vient remédier à ce manquement, en nous offrant un aperçu de la chronométrie des opérations mentales avec une précision de l'ordre de la milliseconde. Les ERP nous permettent également de séparer les niveaux de traitements de l'information, nous indiquant ainsi l'origine exacte des déficits, notamment émotionnels.

Un potentiel évoqué constitue une partie spécifique des potentiels électriques cérébraux. La pose d'un casque d'électrodes placées sur le scalp permet l'enregistrement « en direct » des ondes cérébrales, extraites de l'électroencéphalogramme (EEG), lorsque le sujet est au repos ou effectue une tâche particulière. Il représente une modification de l'activité cérébrale consécutive à la présentation de stimuli. Nous nous focaliserons dans cet article sur l'intérêt de cette méthode en particulier dans la pratique psychiatrique.

Le paradigme « oddball » et les potentiels évoqués

Classiquement, le paradigme utilisé pour mettre en évidence certaines ondes d'intérêt (et notamment la P300 dont nous parlons plus bas) consiste en une tâche « oddball », où le sujet doit détecter le plus rapidement possible un stimulus déviant et rare (visuel ou auditif) parmi des stimuli fréquents répétés de nombreuses fois, chacun de ces stimuli ayant des probabilités d'apparition contrastées.

Une distinction est faite entre les potentiels exogènes, en lien direct avec les caractéristiques physiques du stimulus, dépendants de la modalité sensorielle utilisée, et reflétant les composantes précoces du traitement de l'information, et les potentiels endogènes ou cognitifs, liés à des stimulations internes et reflétant les composantes plus tardives du traitement de l'information. Les premiers nous permettent d'évaluer l'intégrité des voies sensorielles de la périphérie au cortex, les seconds sont en rapport direct avec les opérations cognitives impliquées par la situation expérimentale. Les potentiels cognitifs sont influencés par l'état mental du sujet, les caractéristiques de la tâche à réaliser, la signification du stimulus et l'attention (Hansenne, 2000a).

Un potentiel évoqué est composé de déflexions positives ou négatives (P ou N), suivies par un chiffre correspondant à leur latence. Deux paramètres principaux le caractérisent. La latence d'un potentiel évoqué correspond à la vitesse du traitement de l'information ; chez l'individu sain, une latence longue indique un traitement complexe de l'information (ou un retard de traitement chez les personnes vieillissantes ou présentant une maladie

dégénérative), tandis qu'une latence courte est associée à des performances cognitives supérieures (voir par exemple Polich *et al.*, 1983, 1990a ; Emmerson *et al.*, 1990). L'amplitude d'un potentiel évoqué correspond quant à elle à la quantité de ressources attentionnelles allouées à la tâche (Wickens *et al.*, 1983 ; Kramer et Strayer, 1988), autrement dit, à l'ampleur du traitement, proportionnelle à la quantité de neurones impliqués, ou encore à la qualité du traitement de l'information. Une variation de l'amplitude reflète le degré avec lequel l'information est traitée.

Découverte et engouement autour de la P300

Les potentiels évoqués ont permis d'entrevoir un certain espoir dans la création d'un outil diagnostique objectif, surtout depuis la découverte, par Sutton (1965) aux Etats-Unis et par Desmedt *et al.* (1965) en Europe, de l'onde P300. En effet, de nombreuses pathologies psychiatriques ont en commun un traitement déficitaire de l'information émotionnelle, qui pourrait être au départ des nombreuses difficultés interpersonnelles qu'elles posent aux individus. Toujours dans l'esprit de trouver des marqueurs physiologiques des pathologies mentales, la P300 comme index physiologique de ce traitement déficient des émotions était le candidat idéal.

La P300 correspond à une grande déflexion positive survenant entre 300 et 350 millisecondes après la présentation d'un stimulus auditif, et entre 400 et 450 millisecondes après la présentation d'un stimulus visuel. Elle présente une distribution topographique pariétale et est enregistrée le plus clairement au niveau des électrodes pariétales sur le scalp. Elle survient lorsque le sujet a détecté un stimulus attendu et imprévisible dans son environnement.

Au niveau neurochimique, la P300 résulte de courants intracorticaux induits par des potentiels postsynaptiques, et est liée à la libération de neurotransmetteurs modulateurs : sérotonine, dopamine, noradrénaline et acétylcholine (Pogarell *et al.*, 2007). Les résultats les plus probants concernent le système cholinergique, que l'on sait affecté par exemple dans la maladie d'Alzheimer. En effet, chez les patients présentant un tel trouble, l'hypofonction du système cholinergique est associée à une P300 d'amplitude réduite et de latence prolongée. Si on leur donne des anticholinergiques, la latence de la P300 est augmentée et l'amplitude réduite (voir par exemple Dierks *et al.*, 1994, Meador *et al.*, 1989).

La P300 se divise en deux composantes distinctes : la P3a et la P3b (Lembreghts *et al.*, 1995 ; Polich, 2007). La P3a survient 220 à 280 millisecondes après la présentation du stimulus cible et correspond à des processus attentionnels automatiques (lorsque le sujet n'est pas obligé de faire attention à la tâche de discrimination), quand le stimulus provoque un effet de surprise chez le sujet, quand un élément nouveau (« novelty P300 », Polich, 2007) apparaît dans l'environnement. Elle présente une distribution fronto-centrale et fait partie du réflexe d'orientation attention-

nelle. Un phénomène d'habituation s'installe au fil du temps. La P3b survient entre 310 et 380 millisecondes après la présentation du stimulus cible, et survient lorsque le sujet doit explicitement évaluer et catégoriser les stimuli pertinents et prendre une décision par rapport à ceux-ci. Elle présente une distribution plus centro-pariétale et il s'agit de la composante classiquement appelée « P300 » dans la littérature. Au niveau des processus de traitement, la P300 est reliée au stade décisionnel du traitement de l'information et de réponse prémotrice. Elle survient lorsqu'une information pertinente est détectée dans l'environnement du sujet et refléterait la mise à jour de la mémoire de travail (« context updating », Donchin et Coles, 1988), ou la clôture du traitement cognitif (« context closure », Desmedt, 1980 ; Verleger, 1988).

La plupart des travaux ne prennent pas en compte la P3a, ce qui est regrettable car la P3a pourrait être plus sensible au statut clinique et aux différences individuelles au niveau cognitif, que la P3b (Fein *et al.*, 1995 ; Polich *et al.*, 1995 ; Comerchero et Polich, 1998 ; Holquin *et al.*, 1999 ; Jeon et Polich, 2001 ; Polich *et al.*, 2002 ; Polich et Comerchero, 2003 ; Polich, 2004).

Les mesures neuroélectriques sont héréditaires et transmises génétiquement (van Beijsterveldt et van Ball, 2002). Les caractéristiques des ERP sont très hautement similaires pour des jumeaux (Lykken et Tellegen, 1974 ; Stassen *et al.*, 1987), et il y a une très forte ressemblance entre membres d'une même famille (voir par exemple Eischen *et al.*, 1995). La P300 pourrait par conséquent aider à la compréhension de l'étiologie de certains endophénotypes altérés (Porjesz et Begleiter, 1996 ; Bharath *et al.*, 2000).

La P300 a reçu un certain crédit provenant des études neuropsychologiques. Des patients présentant des lésions du lobe frontal montraient des déficits de la P3a (voir par exemple Knight, 1984 ; Hartikainen et Knight, 2003), alors que chez d'autres patients, des lésions hippocampiques diminuaient la P3a pour les stimuli nouveaux (Knight, 1996). Des études concernant des personnes avec un foyer épileptique ont suggéré que la P3b pouvait être générée dans le lobe temporal médian (Halgren *et al.*, 1980, McCarthy *et al.*, 1989). Néanmoins, d'autres travaux montrent que chez des patients ayant subi une lobectomie temporale, ainsi que chez des patients amnésiques avec des lésions bilatérales à l'hippocampe, les atteintes de la formation hippocampique n'affectent pas la génération d'une P300 (Johnson, 1988, Polich et Squire, 1993), mais l'intégrité du lobe temporopariétal est nécessaire pour produire la P300 (Knight *et al.*, 1989, Verleger *et al.*, 1994). D'autres données nous indiquent que le lobe frontal et l'hippocampe sont nécessaires pour générer la P3a, tandis que les régions temporopariétales contribuent à la P3b.

Il semble donc que la P300 soit le produit de multiples générateurs indépendants, ou le reflet d'un système central intégré avec de larges connections ayant un impact à travers tout le cerveau (Pineda *et al.*, 1989, Duncan, 2003, Nieuwenhuis *et al.*, 2005). Bien qu'un consensus n'ait pas encore été atteint concernant ce point, la P300 peut toutefois être enregistrée en de nombreux endroits corticaux et sous corticaux. Cependant, les structures cérébrales qui paraissent être systématiquement

impliquées dans la génération d'une P300 sont l'hippocampe, le sulcus temporal supérieur, le cortex préfrontal ventrolatéral et probablement, le sulcus intrapariétal (Kiss *et al.*, 1989 ; Smith *et al.*, 1990 ; Halgren *et al.*, 1995b&c, 1998).

La P300 reflète donc un indice de l'efficacité cognitive générale (Polich *et al.*, 1995), et la plupart des troubles cérébraux affecte les opérations cognitives fondamentales d'allocation de l'attention et de mémoire immédiate, influençant par là l'amplitude et la latence de la P300. Nombreuses sont les études qui ont fait état d'une P300 déficitaire dans des populations cliniques.

La P300 : nouvel outil diagnostique objectif ?

Les démences

Une des premières applications des potentiels évoqués dans le domaine clinique a concerné les individus déments. En effet, le pattern électroencéphalographique visuel des patients déments présente, avec une grande sensibilité, une série d'altérations, différentes de celles causées chez des patients sains du même âge (voir par exemple Goodin *et al.*, 1978a ; Prinzel Vitiello, 1989). La P300 chez ces personnes révèle une amplitude réduite ainsi qu'une latence prolongée (Goodin *et al.*, 1978b ; Polich, 1990b ; Have *et al.*, 1991), et ce pattern se retrouve aussi chez les individus ayant une démence de type Alzheimer modérée (voir par exemple Polich *et al.*, 1990a ; Pfefferbaum *et al.*, 1990). Les différences observées avec des sujets sains renforcent également l'utilité de la P300 dans le diagnostic précoce des patients déments (Holt *et al.*, 1995 ; Frodl *et al.*, 2002). Elle offre en outre la possibilité de spécifier certaines démences d'étiologies différentes (voir par exemple Robinson *et al.*, 1994). Cette distinction en catégories discrètes d'une même maladie peut parfois s'avérer malaisée avec comme seul outil le jugement clinique du psychiatre, alors que les ERP permettent, en complément du travail du clinicien, de discriminer entre la maladie d'Alzheimer, les démences vasculaires, les démences fronto-temporales (maladie de Pick) ou encore les pseudo-démences (voir par exemple Goodin, 1990 ; Sloan *et al.*, 1995). Il existe en outre une différence entre le pattern EEG de patients présentant ou non un délire et les patients déments (Jacobson *et al.*, 1996). Enfin, rappelons que la P300 est en lien avec la neurotransmission cholinergique, et pourrait donc être utile pour identifier des sous-groupes de patients avec une dysfonction cholinergique plus circonscrite ; ces personnes pourraient dès lors bénéficier d'une meilleure réponse à un traitement avec inhibiteur de la cholinestérase (Pogarell *et al.*, 2007). Une étude a d'ailleurs montré qu'un tel type de traitement menait à une diminution de la latence, ce qui était corrélé avec une amélioration des fonctions cognitives chez ces patients Alzheimer (Thomas *et al.*, 2001).

Résumé

Bien que l'on ait cru, à travers la latence retardée de la P300, avoir trouvé un marqueur physiologique de la démence, ce

fait n'a qu'une portée limitée, car l'augmentation de la latence n'est en rien spécifique à la démence. En effet, on la retrouve dans divers désordres neurologiques, dans les états confusionnels ou encore dans les syndromes post-traumatiques (voir par exemple Squires *et al.*, 1979 ; Hansch *et al.*, 1982 ; Newton *et al.*, 1989). Notons en plus que les différences méthodologiques entre études sont parfois importantes et rendent les résultats incomparables.

Néanmoins, comme cette latence augmentée est corrélée avec la sévérité de la démence (Goodin *et al.*, 1983 ; Ball *et al.*, 1989), elle peut nous fournir des indications de type pronostique quant à l'évolution de la maladie chez une personne (Soininen *et al.*, 1991 ; Rodriguez *et al.*, 1996). Par ailleurs, on retrouve un certain consensus dans la littérature concernant le pattern « typique » d'une démence : augmentation diffuse du rythme de fréquence delta et/ou thêta et une diminution du rythme de fréquence bêta (Hughes et John, 1999), ce qui permet tout du moins de détecter les patients déments parmi les patients sains.

Les troubles de l'humeur

La majorité des potentiels évoqués sont normaux chez les patients dépressifs. Si les patients présentent des troubles cognitifs et un EEG normal ou quasi normal, certains auteurs préconisent d'orienter le diagnostic vers une pseudo-démence/dépression (Holschneider et Leuchter, 1999). L'intérêt des ERP, selon ces auteurs, est d'autant plus évident qu'il permet d'identifier plus aisément de tels patients que via une batterie de tests neuropsychologiques, où l'attention et la motivation sont des facteurs pouvant biaiser les résultats. Par ailleurs, ils suggèrent que si ces individus présentent des anomalies de l'EEG, cela n'indique pas automatiquement une démence, mais ces particularités pourraient contribuer à identifier les personnes à plus haut risque de déclin.

Quelques travaux ont trouvé une amplitude de la P300 réduite chez les patients dépressifs. L'amplitude serait sujette à des variations dues notamment à l'impulsivité de l'individu, la sévérité de la dépression, l'anhédonie ou encore la présence ou non de caractéristiques psychotiques et d'antécédents suicidaires (voir par exemple Bruder *et al.*, 1991 ; Pierson *et al.*, 1991 ; Partiot *et al.*, 1993). En effet, les patients dépressifs ayant commis des tentatives de suicide montrent une P300 réduite par rapport à ceux n'en n'ayant pas commis ; l'amplitude est corrélée avec le risque élevé de suicide à court terme (Urcelay *et al.*, 1995 ; Hansenne *et al.*, 1996). Ces mêmes travaux, bien que nécessitant une réplication par d'autres équipes, relèvent par ailleurs une corrélation entre l'amplitude de la P300, l'intensité du risque suicidaire et du désespoir, mais non avec la sévérité de la dépression. Une autre étude de Pierson *et al.* (1996) indique également que l'amplitude de la P300 chez les patients déprimés impulsifs et agités n'est pas différente de celles de sujets normaux. Santosh *et al.* (1994) montrent quant à eux une amplitude de la P300 diminuée chez des patients dépressifs avec caractéristiques psychotiques par rapport aux patients ne présentant pas de tels traits. D'après Hansenne (2000b), ce résultat

pourrait laisser penser que la P300 refléterait un même pattern d'anomalies du traitement de l'information entre la schizophrénie et la dépression psychotique, que le DSM ne relève pas.

Dans la dépression, le temps de réaction est augmenté (Diner *et al.* 1985), alors que la latence de la P300 ne semble pas allongée (voir par exemple Gordon *et al.*, 1986 ; Gangadhar *et al.*, 1993 ; Santosh, 1994), sauf dans le cas de paradigmes requérant plus d'attention que le classique « oddball » (Bruder *et al.*, 1991) ; dans un tel cas, il existerait un lien entre la latence de la P300 et la sévérité de la dépression (Schlegel *et al.*, 1991). La latence de la P3a apparaît plus faible chez les personnes déprimées caractérisées par un émoussement des affects et un ralentissement psychomoteur, que chez les patients déprimés impulsifs (Pierson *et al.*, 1991 ; Partiot *et al.*, 1993).

D'après Hughes et John (1999), l'EEG des patients dépressifs unipolaires semble montrer une augmentation de puissance de la bande thêta ou alpha, une cohérence diminuée et une asymétrie dans les régions frontales, ce qui correspond au pattern opposé dans le cas de la schizophrénie (discuté ci-après) ; ceci pourrait contribuer au diagnostic différentiel entre les deux pathologies. Les patients bipolaires quant à eux, paraissent avoir un pattern similaire à celui des schizophrènes (diminution du rythme de fréquence alpha et augmentation de l'activité beta). Il semble donc qu'il y ait des différences de variations de latéralisations du pic alpha entre les personnes dépressives, anxieuses, ou encore schizophrènes (Mathersul *et al.*, 2008 ; Gordon *et al.*, 2010). Toutes ces informations permettraient, d'après les auteurs, de différencier entre trouble unipolaire et bipolaire sans épisode antérieur de manie, mais la médication antidépressive peut compromettre ce diagnostic différentiel, car elle diminue le rythme de fréquence alpha excessif chez les patients unipolaires. Une étude de Pritchep et John (1986) semble indiquer qu'il existe des différences permettant de discriminer les EEG de patients dépressifs versus alcooliques, déments et schizophrènes.

De plus, toujours d'après Hughes et John (1999), puisque la médication fréquemment prescrite pour les troubles bipolaires inclut des agents anticonvulsivants tels que la carbamazépine et le valproate de sodium, et vu le succès de leur utilisation, ils pensent qu'il y a un recouvrement entre les deux pathologies, et suggèrent dès lors, via l'EEG, d'exclure une éventuelle maladie convulsive, avant d'entamer un tel traitement.

Hansenne et Anseau (1999) suggèrent aussi que les potentiels évoqués peuvent aider à orienter le traitement médicamenteux, car des agonistes dopaminergiques augmentent l'amplitude de la P300, tandis que des agonistes sérotoninergiques la diminuent (Hansenne, 2000a).

Résumé

Les résultats concernant la P300 dans la dépression ne permettent pas encore à l'heure actuelle d'avoir des données consistantes, sauf peut-être chez les patients bipolaires (Vandoolaeghe *et al.*, 1998). Ceci peut s'expliquer par différents facteurs : l'existence de différents sous-groupes de patients au sein

de la même pathologie ou la sévérité de la dépression (Bruder *et al.*, 1998 ; Kaustio *et al.*, 2002) ou encore la présence de comorbidités, comme l'anxiété ou l'abus de substances illicites (Prichep *et al.*, 1996 ; Bruder *et al.*, 2002).

Cependant, les particularités associées à l'EEG de patients dépressifs permettent de les détecter parmi des individus sains, avec une spécificité et une sensibilité élevées (Lopes da Silva, 1986), ainsi que de les différencier des patients unipolaires, déments, alcooliques ou schizophrènes.

De même, une des grandes utilités des mesures électrophysiologiques chez ces patients consiste en la prédiction du traitement le plus efficace (Suffin et Emory, 1995). Dans cette étude, des patients appartenant à des catégories différentes du DSM répondaient aux mêmes classes de médicaments. Bien que ce travail comporte quelques lacunes méthodologiques, il a le mérite d'avoir soulevé la question d'une possible existence d'une taxinomie électrophysiologique des désordres mentaux, pas tout à fait congruente avec celle proposée par le DSM.

Les résultats des différents travaux analysant l'amplitude de la P300 laissent penser qu'elle pourrait constituer un marqueur « état » de la pathologie ; elle serait en conséquence réduite en raison de l'état clinique du sujet, et se normaliserait avec l'amélioration clinique. Blackwood *et al.* (1987) ont montré que l'amplitude augmentait après l'ingestion d'antidépresseurs durant quatre semaines. Les résultats obtenus par Gangadhar *et al.* (1993) indiquent qu'après le traitement par sismothérapie, l'amplitude de la P300 s'était normalisée chez des patients mélancoliques. De même, dans un protocole visuel, une corrélation positive a été trouvée entre l'amplitude de la P300 et l'amélioration clinique, après photothérapie, chez des patients présentant une dépression à caractère saisonnier (Duncan *et al.*, 1991).

La schizophrénie

Depuis un certain nombre d'années déjà, il est établi que l'amplitude de la P300 est réduite de moitié chez les patients schizophrènes par rapport à des sujets normaux, les résultats les plus probants ayant été obtenus avec les stimuli auditifs (voir par exemple Roth et Cannon, 1972 ; Duncan *et al.*, 1987b ; Ford, 1999). Ceci est pourrait être mis en lien avec l'atrophie fronto-temporale retrouvée dans la maladie et avec le déficit au niveau de l'attention soutenue observé chez ces personnes (voir par exemple Kornetsky et Orzack, 1978 ; Nuechterlein *et al.*, 2006). Cette réduction d'amplitude a été démontrée pour les patients en phase aiguë, en rémission, sous traitement médicamenteux et chez les patients non médiqués (Eikmeier *et al.*, 1991 ; Blackwood *et al.*, 1991 ; Rao *et al.*, 1995 ; Shutara *et al.*, 1996).

La plupart des études s'accordent sur le fait que l'on retrouve dans la schizophrénie une puissance alpha diminuée (voir par exemple Fenton *et al.*, 1980 ; Merrin et Floyd, 1992 ; Niedermeyer et Lopes da Silva, 1993), une augmentation de l'activité beta (Morihisa *et al.*, 1983 ; Laurian *et al.*, 1984) et une augmentation de l'activité delta et/ou thêta (Dierks *et al.*, 1989 ; Primavera *et al.*, 1994).

La prise de neuroleptiques augmente la puissance alpha (Galderisi *et al.*, 1994 ; Saletu *et al.*, 1994 ; Moore *et al.*, 1997), et diminue la puissance beta (Lopes da Silva, 1986 ; Niedermeyer et Lopes da Silva, 1993). Les neuroleptiques pourraient ainsi expliquer l'augmentation de la lenteur d'activité chez ces patients (Westphal *et al.*, 1990 ; Matsuura *et al.*, 1994). On retrouve pourtant des incohérences dans la littérature, mais elles proviennent sans doute du fait qu'il existe différents sous-types de schizophrènes, chacun ayant des profils électrophysiologiques spécifiques (Günther *et al.*, 1989 ; Shagass et Roemer, 1991, John *et al.*, 1994 ; Pogarell *et al.*, 2007).

Schreiber *et al.* (1992) montrent que les enfants ayant des parents schizophrènes ont des altérations de la P300 : latence prolongée et/ou amplitude réduite dans un paradigme oddball auditif, en comparaison avec des sujets contrôles appariés. Saitoh *et al.* (1984) ont également trouvé une amplitude réduite chez les enfants de patients schizophrènes, dans une tâche de discrimination. Notons que malgré tout, il n'y a pas encore assez de données pour en faire un marqueur génétique (Gaillard et Ritter, 1983).

Résumé

Le déficit d'amplitude observé pour la P300 auditive reste présent même lorsque les patients sont en rémission, ce qui corrobore l'hypothèse de la P300 comme marqueur trait de la maladie (Michie *et al.*, 1990 ; Duncan, 1988 ; Mathalon *et al.*, 2000). Les travaux de Price *et al.* (2006) sur des familles de patients schizophrènes soutiennent cette théorie, car la P300 auditive réduite était retrouvée aussi bien chez les parents au premier degré que chez les membres non malades de la famille. Des études sur la fratrie saine des patients révèlent aussi des altérations de la P300 auditive (Roxborough *et al.*, 1993 ; Weisbrod *et al.*, 1999). Ces variables pourraient constituer des endophénotypes quantitatifs associés au risque génétique accru de schizophrénie, et pourraient être utile dans les études génétiques sur la maladie (voir par exemple Winterer *et al.*, 2003).

Qui plus est, les mesures électrophysiologiques permettent de distinguer les patients schizophrènes des sujets normaux, car il présente un accroissement d'activité delta dans l'aire temporale antérieure gauche (Gattaz *et al.*, 1992). Les modifications de la P300 pourraient dès lors provenir des différences anatomiques structurelles propres à la maladie.

Un certain degré de prédiction de réponse à la médication peut être extrait de l'analyse de l'EEG de ces patients (Galderisi *et al.*, 1994). De plus, comme il semble exister différents sous-types de schizophrénie, avec une étiologie et une physiopathologie particulière, il est possible que chacun de ces sous-groupes réponde différemment au traitement médicamenteux, ce qui se traduit par des EEG bien spécifiques aussi (Hughes et John, 1999).

Rappelons en outre le fait que les potentiels évoqués nous offrent l'opportunité de discriminer entre patients schizophrènes et patients bipolaires (Hughes et John, 1999).

Il faut toutefois se rendre compte que des différences de design expérimental, dans la technique d'acquisition de la P300, l'âge, le sexe ou encore les différentes formes cliniques du trouble peuvent expliquer les inconsistances retrouvées dans la littérature (Hansenne, 2000b). Jeon et Polich (2003) affirment que les symptômes paranoïdes et l'âge de début de la maladie sont les deux facteurs les plus prédictifs des déficits observés de la P300, alors que la sévérité des symptômes, la durée de la maladie et la médication interviennent dans une moindre mesure.

L'alcoolisme

L'amplitude de la P300 chez les personnes alcooliques est réduite, et ceci ne paraît pas être une conséquence des effets délétères de l'alcool, mais plutôt dû à des mécanismes génétiques (Carlson *et al.*, 2002). En effet, après une période d'abstinence, la plupart des signes cliniques et électrographiques liés à l'alcool se normalisent ; cependant, l'amplitude réduite de la P300 persiste. Il semble que celle-ci soit liée à l'histoire familiale d'alcoolisme, plutôt qu'à l'intensité de la consommation actuelle (voir par exemple Begleiter *et al.*, 1984 ; Ramsey et Finn, 1997). Des travaux indiquent que l'amplitude de la P300 est réduite chez des sujets ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme, par rapport à ceux n'en ayant pas (Iacono *et al.*, 2000 ; Reese et Polich, 2003). Hill et al (1999) ont montré que des garçons de pères alcooliques avaient une amplitude de la P300 réduite dans divers protocoles, et ce d'autant plus que la tâche était complexe. Cet effet génétique se retrouverait aussi dans la progéniture de personnes alcooliques, qui n'a pas encore été exposée aux effets neurotoxiques de l'alcool (Begleiter *et al.*, 1984).

La latence de la P300 est prolongée chez ces personnes (voir par exemple Porjesz et Begleiter, 1981 ; Pfefferbaum *et al.*, 1987), et il semblerait qu'en modalité visuelle, les latences des ondes P3a et P3b soient prolongées aussi (Biggins *et al.*, 1995).

Lors de la phase d'intoxication aiguë, le pattern EEG est globalement ralenti, ce qui se traduit par une diminution de la fréquence alpha et une augmentation des rythmes thêta (surtout dans les aires temporales) et delta (Kissin, et Begleiter, 1972 ; Cogher *et al.*, 1978 ; Bauer et Hesselbrock, 1993). Il y aurait également une augmentation de la puissance beta dans la dépendance alcoolique (voir par exemple Cogher *et al.*, 1979 ; Niedermeyer et Lopes da Silva, 1993 ; Campanella *et al.*, 2009a).

Résumé

Dans la dépendance alcoolique, l'amplitude de la P300 est diminuée, et sa latence prolongée, ce qui témoigne sans doute des perturbations au niveau des processus d'éveil et d'attention sélective, ainsi qu'au niveau mnésique, caractéristiques de ces patients. Realmuto et al (1993) obtiennent également une réduction de l'amplitude de la P3a dans un protocole oddball auditif où les sujets étaient détournés de la tâche, ce qui dénote de troubles au niveau des processus d'attention automatique. Les déficits attentionnels semblent liés au déficit inhibiteur préfrontal rencontré dans cette pathologie (Campanella *et al.*, 2009a), bien qu'il existerait un syndrome désinhibiteur commun à l'abus

de substances en général (Porjesz *et al.*, 2005). Ceci a amené à la considération des altérations de la P300 comme marqueur électrophysiologique du déficit mnésique et exécutif présent dans cette population.

L'amplitude de la P300 est considérée comme un marqueur endophénotypique de la maladie, car des travaux suggèrent que le degré de réduction de la P300 est hautement corrélé avec le nombre de personnes alcool-dépendantes d'une famille (Pfefferbaum *et al.*, 1991). Il est généralement admis qu'avoir une histoire familiale d'alcoolisme joue un rôle prépondérant dans le risque de développement de la maladie, en tout cas en ce qui concerne la réduction d'amplitude en modalité visuelle (voir par exemple Pollock *et al.*, 1983 ; Rodriguez *et al.*, 1998 ; Polich et Bloom, 1999). Glenn et al (1993), ainsi que Cristini et al (2003) démontrent dans leurs études respectives que les indices électrophysiologiques (réduction de l'amplitude de la P300), dans un protocole oddball visuel, prédisent les rechutes chez les patients abstinents. D'autres travaux proposent une association entre l'amplitude de la P300 chez les individus alcooliques et les facteurs génétiques liés à cette pathologie (Porjesz et al, 1998 ; Hill *et al.*, 1999) ; ceci fait de la P300 un marqueur de vulnérabilité dans l'alcoolisme.

Soulignons tout de même un problème méthodologique majeur : dans la plupart des études sur l'alcoolisme, nous sommes confrontés à une grande hétérogénéité au sein de cette population, ce qui rend parfois les résultats difficilement comparables. De nombreux facteurs les influencent : le moment auquel se déroule le protocole dans le parcours du sujet alcoolique, les comorbidités associées, comme la dépression, l'anxiété ou l'abus d'autres substances, chacune ayant ses propres particularités électrophysiologiques, cognitives et cérébrales, le genre, l'âge, le niveau socio-culturel, la médication, ainsi que certaines variables liées à la consommation (Campanella et Streeb, 2008).

Conclusion

L'utilisation isolée de la P300 en psychiatrie, comme décrite dans les quelques exemples ci-dessus, nous fournit au jour d'aujourd'hui d'une part des informations sur l'intégrité des processus cognitifs complexes et le traitement des informations, et d'autre part, nous permet de discriminer entre individus normaux et individus déments, dépressifs, schizophrènes ou encore alcooliques.

Elle constitue un indicateur pronostique dans la démence, car sa latence retardée est corrélée avec la sévérité de la maladie, un marqueur « état » dans la dépression, son amplitude réduite signalant la présence de la pathologie en phase aiguë, un marqueur « trait » dans la schizophrénie, puisque ses altérations persistent après la rémission, et enfin un marqueur de « vulnérabilité » dans l'alcoolisme, car l'amplitude réduite est présente chez les enfants de patients dépendants, avant même l'exposition à l'alcool.

Cet enthousiasme autour de la P300 comme index physiologique discriminant entre diverses pathologies psychiques s'est

vu d'autant plus renforcé que Polich et Herbst (2000) ont conclu dans leur étude que les variations de latence et d'amplitude de l'onde fournissaient des résultats comparables, voire parfois supérieurs, à des tests cliniques biomédicaux de routine.

Cependant, avant d'en faire un outil diagnostique fiable, un certain nombre de critiques doivent être émises.

Limites dans l'utilisation isolée de la P300 comme outil diagnostique

Deux facteurs extrêmement décisifs en défaveur de l'utilisation de la P300 de manière *isolée*, telle que décrite ci-dessus, sont à relever. Premièrement, comme nous l'avons vu au travers des quelques exemples de maladies exposés ci-avant, les altérations communément rencontrées de la P300 (amplitude diminuée et/ou latence prolongée) sont aspécifiques d'une pathologie, ce qui pourrait laisser supposer en plus que des structures cérébrales identiques pourraient être impliquées dans des pathologies différentes. Cette seule information ne nous offre donc pas un pouvoir discriminant satisfaisant, car ces anomalies de l'onde P300 concernent la majorité des affections psychiatriques. Deuxièmement, la P300 comme index physiologique d'une maladie psychiatrique est peu sensible : à partir d'un certain degré de pathologie, la P300 est indifféremment altérée. Il est par ailleurs primordial de répliquer les résultats obtenus quand les résultats sont positifs, car si l'EEG d'un individu présente des altérations, il peut être considéré comme un « faux positif » ; par contre, si l'EEG est normal, il ne peut en aucun cas être considéré comme un « faux négatif ».

Remarquons, de manière tout aussi importante, qu'une incongruence dans l'EEG peut être expliquée par d'autres facteurs qu'une pathologie psychiatrique. En effet, les fluctuations de la P300 peuvent provenir des différences d'âge, de sexe, d'intelligence, d'attention et de personnalité. D'autres variables influencent aussi : les rythmes circadiens et ultradiens, le moment de la journée, la fatigue, la motivation, la consommation récente de nourriture, la température corporelle, la saison de l'année, l'exercice physique ou encore les drogues habituelles (alcool, caféine, nicotine). De plus, son amplitude est spécifiquement influencée par la probabilité d'apparition du stimulus, sa signification, la difficulté de la tâche, la motivation du sujet et sa vigilance (Polich *et al.*, 1995 ; Lembreghts *et al.*, 1995 ; Hansenne, 2000a ; Polich et Herbst, 2000).

Des facteurs méthodologiques viennent également nuancer les conclusions que nous pouvons tirer de la littérature. Outre celles citées ci-dessus, la gravité des symptômes, l'imprécision des diagnostics cliniques, le caractère public ou privé d'une structure de soin, parfois même la situation géographique d'un individu, sont autant de variables qui ne sont pas toujours prises en compte dans le recrutement des sujets formant l'échantillon expérimental (voir notamment Guéguen, 1998). Cette hétérogénéité de la population clinique testée contribuerait à une distorsion des résultats, notamment en créant artificiellement

des sous-groupes dans une même pathologie, ce qui rend les extrapolations et les comparaisons inter-études précaires.

La nécessité d'avoir une procédure standardisée commune pour l'acquisition de la P300 dans ce domaine semble la première démarche à réaliser avant d'utiliser cette onde en tant que telle comme indice diagnostique (Boutros et Struve, 2002 ; Polich, 2004). De même, le contrôle plus systématique des variables que l'on sait influencer la P300 permettra sans doute d'affiner la méthode des potentiels évoqués pour une application clinique (Polich et Herbst, 2000 ; Hansenne, 2000b ; Duncan *et al.*, 2009 ;).

Tous ces éléments nous contraignent finalement à restreindre l'utilisation de la P300 à une mesure générale de l'efficacité cognitive d'un sujet, et l'analyse de ses altérations au niveau de l'amplitude et de la latence nous permet simplement de discriminer entre normalité et pathologie (Polich et Herbst, 2000).

Propositions pour améliorer le pouvoir diagnostique de la P300 et des potentiels évoqués

1) Pour une batterie psychophysologique plus complète : l'altération d'ondes antérieures responsable du déficit observé de la P300 ?

Nous pouvons en effet, raisonnablement envisager l'hypothèse que le déficit retrouvé au niveau de l'onde P300, dans les populations cliniques dont nous avons parlé, refléterait la propagation de déficits déjà présents à des niveaux antérieurs du traitement des informations (Foxye *et al.*, 2005).

Chez le sujet sain, les étapes précoces, purement perceptives, de traitement visuel de l'information, sont indexées au niveau électrophysiologique par les ondes P100/N100, ayant une amplitude maximale dans les zones occipito-temporale et fronto-centrale, représentant les traitements primaires du stimulus visuel (Heinze et Mangun, 1995) ; et par le complexe N170/VPP, associé aux stades perceptifs de haut niveau, la N170 étant spécifique au traitement des visages humains (Bentin *et al.*, 1996). Elle est localisée dans les aires occipito-temporales et apparaît environ 170 millisecondes après présentation du stimulus, tandis que la VPP (Vertex Positive Potential, Bötzel et Grüsser, 1989) est de localisation plus fronto-centrale et maximale aussi à une latence de 200 millisecondes.

Le stade attentionnel est représenté quant à lui par le complexe N2b/P3a, qui représente le complexe d'orientation attentionnelle dont nous avons parlé plus haut (Halgren et Marinkovic, 1995a). La N2b, maximale aux sites occipitaux vers 250 millisecondes, reflète le transfert d'attention nécessaire pour prendre en compte une nouvelle information (Suwazono *et al.*, 2000), tandis que la P3a, maximale dans les zones frontales après 300 millisecondes réfère au traitement attentionnel d'un stimulus

nouveau déviant et à l'orientation vers des événements pertinents (Knight, 1991). Une composante suscitant encore le débat est la N300, maximale aux sites centraux et apparaissant 300 millisecondes après la présentation d'un stimulus émotionnel (Carretié et Iglesias, 1995; Carretié *et al.*, 1996). Elle serait dévolue à l'évaluation du contenu émotionnel d'un stimulus. En modalité auditive, une autre composante attentionnelle importante est la MMN (Mismatch Negativity, Näätänen, 1995). Elle représente un traitement sensoriel précoce et des mécanismes attentionnels automatiques. Elle apparaît lorsque dans un train de stimuli auditifs fréquents, les stimuli déviants sont détectés, consciemment ou non. Elle apparaît 130 millisecondes après la présentation du stimulus.

Le stade décisionnel est lui relatif à la P300 ou P3b, dont nous avons très longuement parlé jusqu'ici. Il représente donc les aspects exécutifs du traitement cognitif, et indique l'achèvement de ces traitements avant la mise en œuvre de la réponse motrice.

Un certain nombre d'études vient appuyer notre hypothèse soutenant que les anomalies de la P300 peuvent refléter des anomalies déjà existantes aux stades antérieurs de traitement de l'information.

Dans la schizophrénie, divers auteurs ont montré une diminution de l'amplitude de la MMN (Javitt *et al.*, 1998 ; Alain *et al.*, 2002). Javitt *et al.* (1998) pensent qu'elle représente un déficit en mémoire sensorielle, ce qui pourrait soulever l'hypothèse que les déficits observés en P300 ne relèvent pas de déficits au niveau des processus contrôlés de l'information, mais peut-être d'altérations à des stades précoces du traitement visuel, comme un mauvais décodage précoce de l'information (voir aussi Foxe *et al.*, 2001). Une étude de Campanella *et al.* (2006a) semble également indiquer des perturbations au niveau de la P100 et de la N170, suggérant une atteinte des composantes primaires précoces du traitement de l'information visuelle.

Concernant les personnes dépressives, des études ont montré des troubles au niveau des ondes N100/N200 au niveau auditif, indiquant des altérations aux niveaux précoces de traitement, concernant l'attention sélective et la réponse d'orientation (Smith *et al.*, 1991).

Chez les individus alcoolodépendants, les latences de la P100/N100 en modalité visuelle étaient augmentées et les amplitudes réduites (Cadaveira *et al.*, 1991 ; Nicolas *et al.*, 1997 ; Maurage *et al.*, 2008), suggérant ainsi des perturbations au stade perceptif. Dans l'étude de Maurage *et al.* (2008), les altérations perceptives de la P100, N100 et N170 se retrouvaient chez les individus alcooliques dépressifs ou non, tandis que les personnes alcooliques sans profil dépressif n'exhibaient que des altérations de la P300. Des troubles au niveau du stade attentionnel ont aussi été retrouvés : déficits en latence et amplitude pour la N2b (Kathmann *et al.*, 1996 ; Baguley *et al.*, 1997), ainsi que pour la P3a (Realmuto *et al.*, 1993 ; Hada *et al.*, 2000). Les déficits retrouvés pour la P300 prennent ici clairement leur origine aux stades perceptifs du traitement de l'information.

Maurage *et al.* (2007a) montrent pour la première fois un déficit également au niveau de la N170. Des analyses corrélationnelles entre les ondes P100/N170/P3b révèlent que tant pour l'amplitude que la latence, les altérations de la P3b sont directement proportionnelles à celles présentes aux stades plus précoces. L'ampleur des troubles décisionnels découle directement de celle des troubles perceptifs.

2) *Utilisation d'un paradigme plus écologique : oddball émotionnel, conditions bimodales*

La très grande majorité des études électrophysiologiques a employé un paradigme oddball simple, composé en général de flashes lumineux ou de damiers pour la modalité visuelle, et de tonalités sonores neutres pour la modalité auditive. Par ailleurs, les conditions de ce design étaient très souvent unimodales.

Si l'on part du symptôme commun à toutes ces affections psychiatriques, c'est-à-dire un déficit au niveau du traitement des expressions faciales émotionnelles (EFE) (Philippot *et al.*, 2003 ; Kornreich *et Philippot* 2006), ceci nous conduit à définir un nouveau dispositif expérimental, plus en accord avec la réalité d'un être humain : le paradigme oddball émotionnel bimodal. En effet, puisque les difficultés interpersonnelles rencontrées dans les pathologies psychiatriques peuvent provenir d'un traitement déficient de l'information émotionnelle, il est raisonnable d'inclure cette information émotionnelle au design expérimental (voir par exemple pour la population alcoolique Kornreich *et al.*, 2001 ; voir pour la population normale de Gelder *et Vroomen*, 1995, 2000a&b ; Pourtois *et al.*, 2005 ; Campanella *et Philippot*, 2006b, Campanella *et Belin*, 2007).

Les stimuli bimodaux consistent en la présentation de visages neutres (fréquents) versus émotionnels (déviants) pour la modalité visuelle, et en la présentation simultanée de mots prononcés avec une tonalité émotionnelle (déviants) versus neutre (fréquents) pour la modalité auditive.

D'après Giard *et Peronnet* (1999), l'intégration multisensorielle a lieu très tôt dans le processus de traitement de l'information. Nous pensons que ce paradigme, faisant intervenir les processus cérébraux intégratifs, et plus proches de la réalité d'un individu, permettrait d'augmenter le pouvoir de discrimination de la P300, en amplifiant les résultats obtenus en condition unimodale, creusant ainsi un écart plus évident encore entre populations saines et pathologiques, et entre les différentes catégories d'une même pathologie, les individus constituant le groupe expérimental ayant plus de difficulté à traiter les informations émotionnelles (Campanella *et Philippot*, 2006b ; Campanella *et Belin*, 2007). Nous pourrions alors arriver à la création de sous-groupes de patients plus homogènes concernant leurs troubles cognitifs et neurophysiologiques, ce qui présente un intérêt considérable au niveau de la prise en charge de ces personnes (Campanella *et Guérit*, 2009b).

Des études montrent que l'intégration visuo-auditive permet d'obtenir une meilleure sensibilité perceptive (Ethofer *et al.*, 2006), et met en évidence un effet de « facilitation multimodale »

dans un paradigme de type oddball : les sujets détectent plus rapidement et plus correctement les stimuli bimodaux que les stimuli unimodaux rares, qu'ils soient visuels ou auditifs (Giard et Peronnet, 1999 ; Molholm *et al.*, 2002). Cet effet de la stimulation bimodale est multiplicatif : une réponse neurale faible à un stimulus visuel peut être amplifiée jusqu'à douze fois, si elle est déclenchée par un stimulus bimodal (Streri, 2003). Cet effet de facilitation multimodale est par exemple absent dans une population de patients alcooliques (Maurage *et al.*, 2007b).

Des travaux prometteurs ont déjà été accomplis dans ce domaine, et mettent par exemple en exergue un effet des émotions : tant les hommes que les femmes détectent plus rapidement l'émotion de peur par rapport à n'importe quelle autre émotion, (Campanella *et al.*, 2004). Par ailleurs, toujours pour cette étude, il semble que les stimuli émotionnels visuels agréables ou non activent des structures neuronales différentes chez les hommes et femmes (voir aussi Pizzagalli *et al.*, 1999 ; Lee *et al.*, 2002 ; Wrase *et al.*, 2003 ; Pourtois *et al.*, 2005). Cet effet de l'émotion a aussi été retrouvé par exemple lorsque l'on compare des sujets normaux à des sujets schizophrènes dans le cadre de ce nouveau paradigme (Brune 2005 ; Campanella *et al.*, 2009b). De manière intéressante, cette étude confirme notre hypothèse, à savoir que les individus schizophrènes ont éprouvé plus de difficultés à détecter les visages émotionnels que les sujets normaux. Des résultats congruents ont été obtenus avec une population alcoolique chronique, indiquant que ces individus présentaient une détection bimodale déficiente, spécifiquement pour l'émotion de colère (Maurage *et al.*, 2008). Des résultats prometteurs ont également été obtenus avec une population subclinique. Campanella *et al.* (2010) ont trouvé chez des étudiants ayant des tendances anxio-dépressives une amplitude réduite de la P300, par rapport à des sujets contrôles, et ce, uniquement dans la condition bimodale. De futures études impliquant ce paradigme sont nécessaires avant de pouvoir conclure de manière fiable à son efficacité.

Conclusion

A travers la proposition de l'utilisation d'un nouveau paradigme expérimental, plus proche de la situation quotidienne des individus, et en analysant un pattern d'ondes plus large que celui limité à l'onde P300, nous espérons obtenir un pouvoir discriminant réel et supérieur concernant l'utilisation des potentiels évoqués en psychiatrie. Puisque les populations dont nous avons parlé partagent une difficulté commune dans leurs interactions sociales, reflétée par une perturbation de la reconnaissance des émotions faciales émotionnelles, ce déficit communicationnel peut trouver son origine à des stades très précoces du traitement de l'information émotionnelle, ce que propose de capturer ce nouveau design expérimental, en intégrant cet aspect émotionnel au matériel et en analysant ce qu'il se passe déjà éventuellement aux stades de traitements de plus bas niveaux.

L'utilisation de cette nouvelle méthode implique donc (1) qu'elle identifie les altérations de la P300 dans les états pathologiques, (2) qu'elle utilise des stimuli plus complexes, à savoir des visages

émotionnels, afin de rendre le paradigme plus écologique, et (3) qu'elle nous permette de déterminer les processus perturbés menant à l'altération de la P300 (Campanella et Philippot, 2006b), en mettant en relation le déficit observé de la P300 et les éventuels déficits d'autres composantes plus précoces.

Le nouveau stock d'informations récoltées par les futures études aura dès lors toute son importance au niveau des stratégies thérapeutiques à mettre en place, si l'on connaît maintenant l'exact niveau de traitement des informations (perceptif, attentionnel, décisionnel) auquel se trouvent les altérations ainsi que leurs index neurophysiologiques associés. Nous voyons, à travers des quelques travaux exposés, que le processus menant à une même altération de la P300 semble être différent pour chaque population psychiatrique.

L'utilisation des potentiels évoqués en psychiatrie, une technique prometteuse

En somme, Guéguen *et al.* (1998) concluent que lorsque la réalisation d'un EEG est effectuée dans un service psychiatrique, et que celui-ci est altéré, il peut nous évoquer (1) une étiologie cérébrale organique (épilepsie, démence, complications iatrogènes des psychotropes, pathologies cérébrales infectieuses) qu'il convient de confirmer ou d'infirmer, devant tout délire, confusion ou autre trouble du comportement (Brenner, 1991) (2) une influence au niveau cérébral des psychotropes, ou encore un indicateur de dysfonctionnements neuraux corticaux (Pogarell *et al.*, 2007) (3) et nous avons vu, au travers de ce travail, qu'il peut nous indiquer une perturbation du processus de traitement de l'information dans les désordres psychiatriques.

Dans l'état actuel des choses, l'onde la plus fréquemment analysée est la P300, que l'on sait altérée dans divers troubles mentaux. Néanmoins, son interprétation reste restreinte aujourd'hui à une mesure générale de l'efficacité cognitive (Polich *et al.*, 2000). Par ailleurs, le manque de standardisation dans la procédure d'enregistrement des potentiels évoqués rend leur utilisation difficilement fiable (Polich, 2004).

Nous avons proposé un paradigme expérimental plus complexe et plus écologique, afin de pallier au manque de spécificité et de sensibilité de l'altération de la P300. Cette nouvelle technique comporte beaucoup d'avantages, dont il est utile de tenir compte.

Il s'agit d'une technique fiable, non invasive, indolore, peu coûteuse, transportable, permettant d'obtenir des informations complémentaires sur les aspects fonctionnels du cerveau (Coburn *et al.*, 2006).

Au-delà de la compréhension approfondie de la physiopathologie offerte par ce paradigme (Campanella et Philippot, 2006b), les ERP nous proposent une possibilité de réorientation diagnostique des troubles, parfois malaisée si elle ne se base que sur la relation clinique (Guéguen *et al.*, 1998).

L'analyse des composantes ERP est également informative avant l'institution d'un traitement psychotrope ou d'une électroconvulsivothérapie. De plus, les paramètres ERP sont des indicateurs des fonctions neurochimiques centrales et peuvent donc prédire dans certains cas la réponse du patient à la pharmacologie, et par là aider au choix du traitement le plus adéquat pour la personne. Ils peuvent également servir au monitoring du traitement. Au niveau de la recherche, nous avons vu que cela permettra d'éventuellement redéfinir des sous-groupes de patients plus homogènes au sein d'une même pathologie, qui pourraient alors être traités plus spécifiquement pour leurs dysfonctions neurochimiques propres. Ceci entraînerait alors peut-être une révision des nosologies psychiatriques actuellement utilisées.

Cette méthode permet aussi d'éliminer certaines pathologies et d'évaluer la réactivité d'une activité neuronale corticale chez un patient psychiatrique. Même si le patient présente une épilepsie connue, l'EEG permettra de ne pas attribuer erronément une confusion mentale à un trouble du comportement d'origine psychiatrique.

Nous soutenons donc l'instauration de l'EEG dans la routine médicale psychiatrique (Warner *et al.*, 1990 ; Boutros, 1992 ; Hughes, 1996 ; Niedermeyer, 2003), car il permet l'évaluation (1) d'une atteinte cérébrale organique ou des plaintes somatiques, (2) d'une perte ou altération brutale de conscience, (3) la distinction entre un déficit cognitif versus une démence versus une pseudo-démence (Boutros et Struve, 2002 ; Campanella et Guérit, 2009b), (4) des effets de surdosage ou de sevrage des thérapeutiques sédatives ou de toxiques, (5) de comportements épisodiques, comme des comportements agressifs

ou impulsifs (Boutros et Struve, 2002), (6) de la présence d'un trouble psychotique aigu ou atypique, (7) de virages d'humeur ou troubles de l'humeur paroxystique, (8) des troubles du sommeil, présents dans certaines affections psychiatriques et (9) à travers le paradigme proposé dans ce travail, d'augmenter son pouvoir discriminant, permettant par là le dessin de profils neurophysiologiques sensibles et spécifiques d'une pathologie.

L'intégration de cette technique aux procédures médicales pratiquées dans un service psychiatrique entrainera probablement un remaniement dans la manière d'appréhender un individu, car augmenter la masse d'information disponible sur une personne revient à accorder une place de choix à l'anamnèse d'un patient et à la recherche de ses antécédents, et nous voyons ici l'importance d'un examen neurologique soigneusement mené. Nous ne pouvons que déplorer, lorsque l'EEG est réalisé, qu'il n'y ait pas de suite à son analyse, malgré les informations que l'on peut en tirer, comme nous l'avons constaté tout au long de ce travail.

Bien entendu, ce plaidoyer en faveur de l'utilisation des potentiels évoqués en psychiatrie doit être compris comme un outil à disposition des cliniciens, qui viendrait compléter leur travail effectué au niveau relationnel avec le patient. Nous ne pouvons certes pas réduire le patient à des variables physiologiques, car le vécu et le ressenti du patient sont toujours le point essentiel et la base du travail thérapeutique (Timsit-Berthier, 2003 ; Coburn *et al.*, 2006).

Nous souhaitons ici insister sur la complémentarité des approches, chacune ayant leur autonomie propre, mais permettant d'appréhender l'individu dans une perspective multidisciplinaire, car il reste avant tout un être bio-psycho-social.

Résumé

La psychiatrie a de tout temps été confrontée à l'épineuse question du diagnostic différentiel. La neurophysiologie clinique pensait pouvoir nous fournir un outil fiable, au travers de l'analyse des altérations de la P300. Cet outil s'est malheureusement avéré trop peu spécifique et sensible. Nous préconisons dès lors l'utilisation d'un paradigme « oddball » émotionnel, et l'utilisation de stimuli bimodaux (audio-visuels), plus écologiques pour résoudre ce problème. Les patients psychiatriques présentent souvent des déficits de traitement de l'information émotionnelle. Son étude électrophysiologique au travers de la P300 et des composantes antérieures à celle-ci, pourrait faciliter la différenciation entre normal et pathologique, et la discrimination plus précise des processus psychopathologiques entre eux.

Mots clés : potentiels évoqués, P300, EEG, neurophysiologie clinique, oddball, bimodal, expressions faciales émotionnelles

Samenvatting

De psychiatrie is steeds geconfronteerd geweest met het probleem van de differentiële diagnostiek. De klinische neurofysiologie dacht een betrouwbaar hulpmiddel te kunnen leveren door de analyse van de P300. Dit bleek echter te weinig specifiek en sensitief om een bijdrage voor de klinische praktijk te kunnen zijn. Om dit probleem constructief te benaderen stellen wij een emotioneel "oddball" voor dat gebruik maakt van crossmodale (audiovisuele) stimuli. Gezien psychiatrische patiënten dikwijls stoornissen in de verwerking van emotionele informatie vertonen, zou de studie hiervan met behulp van de P300 en de daarvoor liggende componenten kunnen helpen om enerzijds een verschil te maken tussen pathologische en normale processen en anderzijds meer te kunnen differentiëren tussen patiënten met verschillende pathologische processen.

Références

- Alain C., Bernstein L.J., Cortese F., Yu H. & Zipursky R.B. (2002). Deficits in automatically detecting changes in conjunction of auditory features in patients with schizophrenia. *Psychophysiology*, 39(5), 599-606.
- Baguley I.J., Felmington K.L., Lahz S., Gordan E., Lazzaro I. & Schotte D.E. (1997). Alcohol abuse and traumatic brain injury: effect on event-related potentials. *Arch Phys Med Rehabil*, 78(11), 1248-53.
- Ball S.S., Marsh J.T., Schubarth G., Brown W.S. & Strandburg R. (1989). Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol*, 44(6), M195-200.
- Bauer L.O. & Hesselbrock V.M. (1993). EEG, autonomic and subjective correlates of the risk for alcoholism. *J Stud Alcohol*, 54(5), 577-89.
- Begleiter H. & Platz A. (1972). The effects of alcohol on the central nervous system in humans. In Kissin, B., & Begleiter, B., (Eds), *The Biology of alcoholism*. New-York: Plenum.
- Begleiter H., Porjesz B., Bihari B. & Kissin B. (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225(4669), 1493-6.
- Bentin S., Allison T., Puce A., Perez E. & McCarthy G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci*, 8, 551-65.
- Biggins C.A., MacKay S., Poole N. & Fein G. (1995). Delayed P3A in abstinent elderly male chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(4), 1032-42.
- Blackwood D.H., Whalley L.J., Christie J.E., Blackburn I.M., St Clair D.M. & McCluskey A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 150, 154-60.
- Blackwood D.H., St Clair D.M., Muir W.J. & Duffy J.C. (1991). Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 48(10), 899-909.
- Bötzel K. & Grüsser O.J. (1989). Electric brain potentials evoked by pictures of faces and non-faces: a search for „face-specific“ EEG-potentials. *Exp Brain Res*, 77(2), 349-60.
- Boutros NN. (1992). A review of indications for routine EEG in clinical psychiatry. *Hosp Community Psychiatry*, 43(7), 716-9.
- Boutros N.N. & Struve F. (2002). Electrophysiological assessment of neuropsychiatric disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7(1), 30-41.
- Brenner R.P. (1991). Utility of EEG in delirium: past views and current practice. *Int Psychogeriatr*, 3(2), 211-29.
- Bruder G.E., Towey J.P., Stewart J.W., Friedman D., Tenke C. & Quitkin F.M. (1991). Event-related potentials in depression: influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biol Psychiatry*, 30, 233-46.
- Bruder G.E., Tenke C.E., Towey J.P., Leite P., Fong R., Stewart J.E., McGrath P.J. & Quitkin F.M. (1998). Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology*, 35(1), 54-63.
- Bruder G.E., Kayser J., Tenke C.E., Leite P., Schneier F.R., Stewart J.W. & Quitkin F.M. (2002). Cognitive ERPs in depressive and anxiety disorders during tonal and phonetic oddball tasks. *Clin Electroencephalogr*, 33(3), 119-24.
- Brüne M. (2005). Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 133(2-3), 135-47.
- Cadaveira F., Grau C., Roso M. & Sanchez-Turet M. (1991). Multimodality exploration of event-related potentials in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 15(4), 607-11.
- Campanella S., Quinet P., Bruyer R., Crommelinck M. & Guérit J.M. (2002). Categorical perception of happiness and fear facial expression : an ERP study. *J Cogn Neurosci*, 14(2), 210-227.
- Campanella S., Rossignol M., Mejias S., Joassin F., Muraige P., Debatisse D., Bruyer R., Crommelinck M. & Guérit J.M. (2004). Human gender differences in an emotional visual oddball task: an event-related potentials study. *Neurosci Lett*, 367(1), 14-18.
- Campanella S., Montedoro C., Strel E., Verbanck P. & Rosier V. (2006a). Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Clin Neurophysiol*, 36(2), 71-8.
- Campanella S. & Philippot P. (2006b). Insights from ERPs into emotional disorders: an affective neuroscience perspective. *Psychol Belg*, 46(1-2); 37-53.
- Campanella S. & Belin P. (2007). Integrating face and voice in person perception. *Trends in Cognitive Science*, 11(12), 535-43.
- Campanella S. & Strel E. (Eds). (2008). *Psychopathologie et neurosciences: questions actuelles de neurosciences cognitives et affectives*. Bruxelles : De Boeck.
- Campanella S., Petit G., Muraige P., Kornreich C., Verbanck P. & Noël X. (2009a). Chronic alcoholism: Insights from neurophysiology, *Clin Neurophysiol*, 39(4-5), 191-207.
- Campanella S. & Guérit J.M. (2009b). How clinical neurophysiology may contribute to the understanding of a psychiatric disease such as schizophrenia. *Neurophysiol Clin*, 39(1), 31-9.
- Campanella S., Bruyer R., Froidbise S., Rossignol M., Joassin F., Kornreich, C., Noël X., Verbanck P. (2010). Is two better than one ? a cross-modal oddball paradigm reveals greater sensitivity of the P300 to emotional face-voice associations. *Clin Neurophysiol* 121(11),1855-62.
- Canguilhem G. (1972). *Le normal et le pathologique*. Paris : Puf.
- Carlson S.R., Iacono W.G. & McGue M. (2002). P300 amplitude in adolescent twins discordant and concordant for alcohol use disorders. *Biol Psychol*, 61(1-2), 203-27.
- Carretié L. & Iglesias J. (1995). An ERP study on the specificity of facial expression processing. *Int J Psychophysiol*, 19(3), 183-92.
- Carretié L., Iglesias J., Garcia T. & Ballesteros M. (1996). N300, P300 and the emotional processing of visual stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103, 298-303.
- Coburn K., Lauterbach E., Boutros N., Black K., Arciniegas D. & Coffey C. (2006). The Value of Quantitative Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Report by the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18(4), 460-500.
- Coger R.W., Dymond A.M. & Serafetinides E.A. (1979). Electroencephalographic similarities between chronic alcoholics and chronic, nonparanoid schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 36(1), 91-4.
- Comerchero M.D. & Polich J. (1998). P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(1), 41-8.
- Comerchero M.D. & Polich J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol*, 110(1), 24-30.
- Courschene E. (1983). Cognitive components of event related potential : changes associated with development. In Gaillard, A.W.K. & Ritter, W. (Eds). *Tutorials in event-related potential research : endogenous components*. Amsterdam : North-Holland, 329-44.
- Cristini P., Fournier C., Timsit-Berthier M., Bailly M. & Tijus C. (2003). Les potentiels évoqués cognitifs chez les patients alcooliques: évaluation du risque de rechute. *Neurophysiol clin*, 33, 103-19.
- De Gelder B. & Vroomen J. (1995). Hearing smiles and seeing cries: the bimodal perception of emotions. *Bull Psychon Soc*, 30, 15.
- De Gelder B., Pourtois G., Vroomen J. & Bachoud-Lévi A.C. (2000a). Covert Processing of Faces in Prosopagnosia Is Restricted to Facial Expressions: Evidence from Cross-Modal Bias. *Brain Cogn*, 44(3), 425-44 .

- De Gelder B. & Vroomen J.** (2000b). The perception of emotions by ear and by eye. *Cogn Emotion*, 14, 289-311.
- Demiralp T., Ademoglu A., Comerchero M. & Polich J.** (2001). Wavelet analysis of P3a and P3b. *Brain Topogr*, 13(4), 251-67.
- Desmedt J.E., Debrecker J. & Manil J.** (1965). Mise en évidence d'un signe électrique cérébral associé à la détection par le sujet d'un stimulus sensoriel tactile. *Bull Acad R Med Belg*, 5, 887-936.
- Desmedt J.E.** (1980). P300 in serial tasks: an essential post-decision closure mechanism. *Prog Brain Res*, 54, 682-86.
- Dierks T., Maurer K., Ihl R. et al.** (1989). Evaluation and interpretation of topographic EEG data in schizophrenic patients. In Maurer K., (Ed), *Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials*, Berlin: Springer-Verlag, 507-17.
- Dierks T., Frölich L., Ihl R. & Maurer K.** (1994). Event-related potentials and psychopharmacology. Cholinergic modulation of P300. *Pharmacopsychiatry*, 27(2):72-4.
- Diner B.C., Holcomb P.J. & Dykman R.A.** (1985). P300 in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 15(3), 175-84.
- Donchin E. & Coles M.G.H.** (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Brain Behav Sci*, 11, 357-74.
- Duncan C.C., Morihisa J.M., Fawcett R.W. & Kirch D.G.** (1987). P300 in schizophrenia: state or trait marker? *Psychopharmacol Bull*, 23, 497-501.
- Duncan C.C.** (1988). Event-related brain potentials: a window in information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, 14, 199-203.
- Duncan C.C., Mirsky A.F., Deldin P.J., Skwerer R.G., Jacobsen F.M., Rosenthal N.E.** (1991). Brain potentials index treatment response in seasonal affective disorder. In: Ansseau M., von Frenckell R., Franck G. (Eds.), *Biological Markers of Depression: State of the Art*. Elsevier Science Publishers B.V, Amsterdam, 117-20.
- Duncan C.C., Kosmidis M.H. & Mirsky A.F.** (2003). Event-related potential assessment of information processing after closed head injury. *Psychophysiology*, 40(1), 45-59.
- Duncan C.C., Barry R., Connolly J., Fischer C., Michie P., Näätänen R., Polich J., Reinvang I. & Van Petten C.** (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 120(11), 1883-908.
- Duyckarts F.** (1964). *La notion du normal en psychologie clinique*. Paris : Vrin.
- Eikmeier G., Lodemann E., Zerbin D. & Gastpar M.** (1991). Event-related potentials in schizophrenic patients in the acute phase and in remission. *EEG EMG Z Elektro encephalogr Elektromyogr Verwandte*; 22(1), 15-20.
- Emmerson R.Y., Dustman R.E Shearer D.E. & Turner C.** (1990). P300 latency and symbol digit correlations in aging. *Exp Aging Res*, 15, 51-59.
- Ethofer T., Anders S., Erb M., Droll C., Royen L., Saur R., Reiterer S., Grodd W Wildgruber D.** (2006). Impact of voice on emotional judgment of faces: an event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 27(9), 707-714.
- Fein G., Biggins C.A. & MacKay S.** (1995). Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biol Psychiatry*, 37(3), 183-195.
- Fenton G.W., Fenwick P.B.C., Dollimore J., Dunn T.L. & Hirsch S.R.** (1980). EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 136, 445-455.
- Ford J.M., White P., Lim K.O. & Pfefferbaum A.** (1994). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry*, 35, 96-103.
- Ford J.M.** (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667-82.
- Foxe J.J., Doniger G.M. & Javitt D.C.** (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12(17), 3815-20.
- Foxe J.J., Murray M.M. & Javitt D.C.** (2005). Filling-in in schizophrenia: a high-density electrical mapping and source-analysis investigation of illusory contour processing. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1914-27.
- Frodin T., Hampel H., Juckel G., Bürger K., Padberg F., Engel R.R., Möller H.J. & Hegerl U.** (2002). Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology*, 39(2), 175-81.
- Galderisi S., Maj M., Mucci A., Bucci P., Kemali D.** (1994). QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 35, 367-74.
- Gangadhar B.N., Ancy J., Janakiramaiah N. & Umamathy C.** (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J Affect Disord*, 28(1), 57-60.
- Gattaz W.F., Mayer S., Ziegler P., Platz M Gasser T.** (1992). Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia: correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241, 328-32
- Giard M.H. & Peronnet F.** (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J Cogn Neurosci*, 11(5),473-90.
- Glenn S.W., Sinha R. & Parsons O.A.** (1993). Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics. *Alcohol*, 10(2), 89-95.
- Goodin D.S., Squires K.C., Henderson B.H. & Starr A.** (1978a). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44(4), 447-58.
- Goodin D.S., Squires K.C. & Starr A.** (1978b). Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*, 101(4), 635-48.
- Goodin D.S., Starr A., Chippendale T. & Squires K.C.** (1983). Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology*, 33(9), 1215-8.
- Goodin D.S.** (1990). Clinical utility of long latency cognitive event-related potentials (P300) : the pros. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 2-5.
- Gordon E., Kraiuhin C., Harris A., Meares R. & Howson A.** (1986). The differential diagnosis of dementia using P300 latency. *Biol Psychiatry*, 21, 1123-32.
- Gordon E., Palmer D.M., Cooper N.** (2010). EEG alpha asymmetry in schizophrenia, depression, PTSD, panic disorder, ADHD and conduct disorder. *Clin EEG Neurosci*, 41(4),178-83.
- Guéguen B., Raynaud P. & Guedj M.J.** (1998). Indications de l'EEG dans les confusions mentales et les troubles du comportement. *Neurophysiol Clin*, 28, 134-43.
- Guérit J.M.** (1998). Revue de la littérature. *Neurophysiol Clin*, 28, 92-3.
- Günther W., Steinberg R., Klages U., Mayr M., Haag C., Muller N., Hantschk I., Streck P., Bagal T., Banquet J.P., Rondot P.** (1989). EEG mapping in psychiatry: Studies on type I/II schizophrenia using motor activation, in Maurer K. (Ed). *Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials*, Berlin: Springer-Verlag, 439-50.
- Hada M., Porjesz B., Begleiter H. & Polich J.** (2000). Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biol Psychiatry*, 48(4), 276-86.
- Hagen G.F., Gatherwright J.R., Lopez B.A. & Polich J.** (2006). P3a from visual stimuli: task difficulty effects. *Int J Psychophysiol*, 59(1), 8-14.
- Halgren E., Squires N.K., Wilson C., Rohrbaugh J., Babb T. & Crandall P.** (1980). Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdale by infrequent events. *Science*, 210, 803-5.
- Halgren E. & Marinkovic** (1995a). Neurophysiological networks Integrating Human Emotions. In Gazzaniga, M.S. (Ed). *The cognitive neuroscience*, Cambridge, MA: MIT Press. 1137-51.
- Halgren E., Baudena P., Clarke J., Heit G., Liégeois-Chauvel P. & Musolino A.** (1995b). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli : I. superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94, 191-220.

- Halgren E., Baudena P., Clarke J., Heit G., Liégeois-Chauvel P. & Musolino A.** (1995c). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli : II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94, 229-50.
- Halgren E., Marinkovic K. & Chauvel P.** (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106, 156-64.
- Hansch E.C., Syndulko K., Cohen S.N., Goldberg Z.I., Potvin A.R. & Tourtellotte W.W.** (1982). Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*, 11(6), 599-607.
- Hansenne M., Pitchot W., Gonzalez Moreno A., Zaldua I.U. & Anseau M.** (1996). Suicidal behavior in depressive disorder: an event-related potential study. *Biol Psychiatry*, 40(2), 116-22.
- Hansenne M. & Anseau M.** (1999). P300 event-related potential and serotonin-1A activity in depression. *Eur Psychiatry*, 14(3), 143-7.
- Hansenne M.** (2000a). Le potentiel évoqué cognitif P300 (I) : aspects théorique et psychobiologique. *Neurophysiol Clin*, 30(4), 191-210.
- Hansenne M.** (2000b). Le potentiel évoqué cognitif P300 (II) : variabilité interindividuelle et application clinique en psychopathologie. *Neurophysiol Clin*, 30(4), 211-231.
- Hartikainen K.M. & Knight R.T.** (2003). Lateral and orbital prefrontal cortex contributions to attention. In: Polich, J. (Ed). *Detection of change: event-related potential and fMRI findings*. Norwell, MA: Kluwer Academic Press, 99-116.
- Have G., Kolbeinson H. & Pétursson H.** (1991). Dementia and depression in old age: psychophysiological aspects. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 329-33.
- Heinze H.J. & Mangun G.R.** (1995). Electrophysiological signs of sustained and transient attention to spatial locations. *Neuropsychologia*, 33(7), 889-908.
- Herrmann W.M., Schaerer E.** (1986). Pharmacology-EEG: computer EEG analysis to describe the projection of drug effects on a functional cerebral level in humans. In Lopes da Silva, F.H., Storm van Leeuwen, W., & Remond, A. (Eds.), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Amsterdam: Elsevier Science, revised, vol 2, 385-445.
- Hill S.Y., Shen S., Locke J., Steinhauer S., Konicky C., Lowers L., Connolly J.** (1999). Developmental delay in P300 production in children at high risk for developing alcohol-related disorders. *Biol Psychiatry*, 46, 970-81.
- Holschneider D.P. & Leuchter A.F.** (1999). Clinical neurophysiology using electroencephalography in geriatric psychiatry: neurobiologic implications and clinical utility. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 12(3), 150-64.
- Holt L., Raine A., Pa G., Schneider L., Henderson V. & Pollock V.E.** (1995). P300 topography in Alzheimer's disease. *Psychophysiology*, 32, 257-65.
- Hughes J.R.** (1996). A review of the usefulness of the standard EEG in psychiatry. *Clin Electroencephalogr*, 27(1), 35-9.
- Hughes J.R. & John E.R.** (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11, 190-208.
- Iacono W.G., Carlson S.R., Malone S.M. & McGue M.** (2002). P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Arch Gen Psychiatry*, 59(8), 750-7.
- Jacobson S.A., Leuchter A.F. & Walter D.O.** (1996). Conventional and quantitative EEG in the diagnosis of delirium among the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(suppl 2), 153-8.
- Javitt D.C., Grochowski S., Shelley A.M. & Ritter W.** (1998). Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108, 143-53.
- Jeon Y. W. & Polich J.** (2001). P3a from a passive visual stimulus task. *Clin Neurophysiol* 112(12), 2202-8.
- John E.R. & Prichep L.S.** (1993). Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In Niedermeyer, E., & Lopes da Silva, F. (Eds.), *EEG: basic principles, clinical applications, and related fields*, Baltimore: Williams & Wilkins, 989-1003.
- Johnson R.** (1988). Scalp-recorded P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy. *Brain*, 111, 1517-29.
- Kathmann N., Soyka M., Bickel R. & Engel R.R.** (1996). ERP changes in alcoholics with and without alcohol psychosis. *Biol Psychiatry*, 39(10), 873-81.
- Kaustio O., Partanen J., Valkonen-Korhonen M., Viinamäki H. & Lehtonen J.** (2002). Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord*, 71(1-3), 43-50.
- Kiss I., Dashieff R.M. & Lordeon P.** (1989). A parieto-occipital generator for P300: evidence from human intracranial recordings. *J Int Neurosci*, 49, 133-9.
- Knight R.T.** (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 59, 9-20.
- Knight R.T., Scabini D., Woods D. & Clayworth C.** (1989). Contributions of temporal parietal junction to the human auditory P300. *Brain Res*, 502, 109-116.
- Knight R.T.** (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.
- Kornetsky C. & Orzack M.H.** (1978). Physiological and behavioral correlates of attention dysfunction in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*, 14(1-4), 69-79.
- Kornreich C., Blairy S., Philippot P., Hess U., Noël X., Streeb E., Le Bon O., Dan B., Pelc I. & Verbanck P.** (2001). Deficits in recognition of emotional facial expression are still present in alcoholics after mid- to long-term abstinence. *J Stud Alcohol*, 62(4), 533-42.
- Kornreich C. & Philippot P.** (2006). Dysfunctions of facial emotion recognition in adult neuropsychiatric disorders: influence on interpersonal difficulties. *Psychol Belg*, 46(1/2), 79-98.
- Kramer A.F. & Strayer D.L.** (1988). Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biol Psychol*, 26(1-3), 231-267.
- Laurian S., Bryois C., Gaillard J.M., Le P.K. & Schopf J.** (1984). Some aspects of brain electrical activity in schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry*, 15, 60-68.
- Lee T.M.C., Ho-Ling L., Rumjahn H., Wan-ting L., Chien-Te W., Yuen K.S.L., Chan C.C.H., Fox P.T. & Jia-Hong G.** (2002). Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*, 333, 13-16.
- Lembregts M., Crasson M., El Ahmadi A. & Timsit-Berthier M.** (1995). Etude de la variabilité interindividuelle des potentiels évoqués auditifs exogènes et endogènes en condition d'attention volontaire. *Neurophysiol Clin*, 25(4), 203-223.
- Lykken D.T., Tellegen A. & Thorkelson K.** (1974). Genetic determination of EEG frequency spectra. *Biol Psychol*, 1(4), 245-259.
- Mathalon D.H., Ford J.M. & Pfefferbaum A.** (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry*, 47(5), 434-49.
- Mathersul D., Williams L.M., Hopkinson P.J., Kemp A.H.** (2008). Investigating models of affect: relationships among EEG alpha asymmetry, depression, and anxiety. *Emotion*, 8(4), 560-72.
- Matsuura M., Yoshino M., Ohta K., Onda H., Nakajima K. & Kojima T.** (1994). Clinical significance of diffuse delta EEG activity in chronic schizophrenia. *Clin Electroencephalogr*, 25, 115-21.
- Maurage P., Philippot P., Verbanck P., Noel X., Kornreich C., Hanak C. & Campanella S.** (2007a). Is the P300 deficit in alcoholism associated with early visual impairments (P100, N170)? An oddball paradigm. *Clin Neurophysiol*, 118(3), 633-644.
- Maurage P., Joassin F., Philippot P., Campanella S.** (2007b). A validated battery of vocal emotional expressions. *Neuropsychological Trends*, 2, 63-74.
- Maurage P., Campanella S., Philippot P., De Timary P., Constant E., Gauthier S., Micciché M.-L., Kornreich C., Hanak C., Noël X. & Ver-**

- banck P.** (2008). Alcoholism leads to early perceptive alterations, independently of comorbid depressed state: An ERP study. *Clin Neurophysiol*, 38(2), 83-97.
- McCarthy G., Wood C.C., Williamson P.D. & Spencer D.D.** (1989). Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci*, 9, 4253-68.
- Meador K.J., Loring D.W., Davis H.C., Sethi K.D., Patel B.R., Adams R.J. & Hammond E.J.** (1989). Cholinergic and serotonergic effects on the P3 potential and recent memory. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 11(2), 252-60.
- Merrin E.L. & Floyd T.C.** (1992). Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 8(1), 11-20.
- Michie P.T., Fox A.M., Ward P.B., Catts S.V. & McConaghy N.** (1990). Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology*, 27, 209-27.
- Morihisa J.M., Duffy F.H. & Wyatt R.J.** (1983). Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 40, 719-28.
- Molholm S., Ritter W., Murray M.M., Javitt D.C., Schroeder C.E. & Foxe J.J.** (2002). Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 14(1), 115-28.
- Moore N.C., Tucker K.A., Brin F.B., Merai P., Shillcutt S.D. & Coburn K.L.** (1997). Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol*, 12, 75-80.
- Näätänen R.** (1995). The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear.*, 16(1), 6-18.
- Newton M.R., Barrett G., Callanan M. & Towell A.** (1989). Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain*, 112, 1637-60.
- Nicolas J.M., Estruch R., Salamero M., Orteu N., Fernandez-Sola J., Sacanella E. & Urbano-Marquez A.** (1997). Brain impairment in well nourished chronic alcoholics is related to ethanol intake. *Ann Neurol*, 41, 590-8.
- Niedermeyer E.** (1993). Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In Niedermeyer, E., & Lopes da Silva, F. (Eds.), *EEG: basic principles, clinical applications, and related fields*, Baltimore: Williams & Wilkins, 97-117.
- Nieuwenhuis S., Aston-Jones G. & Cohen J.D.** (2005) Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull.* 131(4), 510-32.
- Nuechterlein K.H., Pashler H.E. & Subotnik K.L.** (2006). Translating basic attentional paradigms to schizophrenia research: reconsidering the nature of the deficits. *Dev Psychopathol.* 18(3), 831-51.
- Partiot A., Pierson A., Le Houezec J., Dodin V., Renault B. & Jouvent R.** (1993). Loss of automatic processes and blunted-affect in depression: a P3 study. *Eur Psychiatr.* 8, 309-18.
- Pfefferbaum A., Rosenbloom M. & Ford J.M.** (1987). Late event-related potential changes in alcoholics. *Alcohol*, 4(4), 275-81.
- Pfefferbaum A., Ford J. & Kraemer H.C.** (1990). Clinical utility of long latency "cognitive" event-related potentials P300: the cons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 6-12.
- Pfefferbaum A., Ford J.M., White P.M. & Mathalon D.** (1991). Event-related potentials in alcoholic men: P3 amplitude reflects family history but not alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res.*, 15(5), 839-50.
- Philippot P., Kornreich C. & Blairy S.** (2003). Nonverbal deficits and interpersonal regulation in alcoholics. In Philippot, P., Feldman, R.S., Coats, E.J. (Eds). *Nonverbal Behavior in clinical settings*. New-York: Oxford University Press, 209-32.
- Pierson A., Partiot A., Ammar S., Dodin V., Loas G., Jouvent R. & Renault B.** (1991). ERP differences between anxious-impulsive and blunted-affect depressive inpatients. In Ansseau, M., von Frenckell, R., & Frank, G. (Eds.), *Biological markers of depression: State of the art*. Amsterdam : Elsevier. 121-9.
- Pierson A., Ragot R., Martinerie J., Partiot A., Renault B. & Jouvent R.** (1996). Heterogeneity of information-processing alterations according to dimensions of depression: An event-related potentials study. *Biol Psychiatry*, 40, 98-115.
- Pineda J.A., Foote S.L. & Neville H.J.** (1989). Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long latency, event-related potentials in monkey. *J Neurosci*, 9, 81-93.
- Pizzagalli D., Koenig T., Regard M. & Lehmann D.** (1999). Affective attitudes to face images associated with intracerebral EEG source location before face viewing. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(3), 371-7.
- Pogarell O., Mulert C., Hegerl U.** (2007). Event-related potentials in psychiatry. *Clin EEG Neurosci.*, 38(1), 25-34.
- Polich J., Howard L. & Starr A.** (1983). P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology*, 20(6), 665-9.
- Polich J., Ladish C. & Bloom F.E.** (1990a). P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77(3), 179-89.
- Polich J.** (1990b). Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli *Int J Psychophysiol*, 10(2), 163-70.
- Polich J. & Squire L.** (1993). P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86, 408-17.
- Polich J. & Kok A.** (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 41(2), 103-46.
- Polich J. & Bloom F.E.** (1999). P300, alcoholism heritability, and stimulus modality. *Alcohol*, 17(2), 149-56.
- Polich J. & Herbst K.L.** (2000). P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 38(1), 3-19.
- Polich J. & Comerchero M.D.** (2003). P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr*, 15(3), 141-152.
- Polich J.** (2004). Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15(1), 133-61.
- Polich J. & Criado J.R.** (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, 60(2), 172-85.
- Polich J.** (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2128-48.
- Pollock V.E., Volavka J., Goodwin D.W., Mednick S.A., Gabrielli W.F., Knop J. & Schulsinger F.** (1983). The EEG after alcohol administration in men at risk for alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 40(8), 857-61.
- Porjesz B. & Begleiter H.** (1981). Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 5(2), 304-17.
- Porjesz B., Begleiter H., Reich T., Van Eerdewegh P., Edenberg H.J., Foroud T., Goate A., Litke A., Chorlian D.B., Stimus A., Rice J., Blangero J., Almasy L., Sorbell J., Bauer L.O., Kuperman S., O'Connor S.J. & Rohrbaugh J.** (1998). Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: preliminary results from the COGA Project. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.*, 22(6), 1317-23.
- Porjesz B., Rangaswamy M., Kamarajan C., Jones K.A., Padmanabhapillai A. & Begleiter H.** (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clin Neurophysiol*, 116(5), 993-1018.
- Pourtois G., De Gelder B., Bol A. & Crommelinck M.** (2005). Perception of Facial Expressions and Voices and of their Combination in the Human Brain. *Cortex*, 41(1), 49-59.
- Price G.W., Michie P.T., Johnston J., Innes-Brown H., Kent A., Clissa P. Jablensky AV.** (2006). A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the Western Australian family study of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 60, 1-10.
- Prichep L.S. & John E.R.** (1986). Neurometrics: Clinical applications. In Lopes da Silva, F.H., Storm van Leeuwen, W., & Remond, A. (Eds) *Clinical Applications of Computer Analysis of EEG and Other Neurophysiological Variables, volume 2 of Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 153-70.
- Prichep L.S., Alper K.R., Kowalik S., Merkin H., Tom M., John E.R. & Rosenthal M.S.** (1996). Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry*, 40(10), 986-93.

- Primavera A., Fonti A., Novello P., Roccatagliata G. & Cocito L.** (1994). Epileptic seizures in patients with catatonic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 1419-22.
- Prinz P.N. & Vitiello M.V.** (1989). Dominant occipital (alpha) rhythm frequency in early stage Alzheimer's disease and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73(5), 427-32.
- Ramsey S.E. & Finn P.R.** (1997). P300 from men with a family history of alcoholism under different incentive conditions. *J Stud Alcohol*, 58(6), 606-16.
- Rao K.M., Ananthnarayanan C.V., Gangadhar B.N. & Janakiramaiah N.** (1995). Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology*, 32(3), 171-174.
- Realmuto G., Begleiter H., Odencrantz J. & Porjesz B.** (1993). Event-related potential evidence of dysfunction in automatic processing in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry*, 33(8-9), 594-601.
- Reese C. & Polich J.** (2003). Alcoholism risk and the P300 event-related brain potential: modality, task, and gender effects. *Brain Cogn*, 53(1), 46-57.
- Robinson D.J., Merskey H., Blume W.T., Fry R., Williamson P.C. & Hachinski V.C.** (1994). Electroencephalography as an aid in exclusion of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 51, 280-284.
- Rodriguez G., Nobili F., Arrigo A., Priano F., Francione S., Gambaro M. & Rosadini G.** (1996). Prognostic significance of quantitative electroencephalography in Alzheimer patients: preliminary observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9, 123-8.
- Rodriguez Holguin S., Corral M. & Cadaveira F.** (1998). Event-related potentials elicited by infrequent non-target stimuli in young children of alcoholics : family history and gender differences. *Alcohol*, 33, 281-90.
- Rodriguez Holguin S., Porjesz B., Chorlian D.B., Polich J. & Begleiter H.** (1999). Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res*, 23, 582-91.
- Roth W.T. & Cannon E.H.** (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 27(4), 466-71.
- Roxborough H., Muir W.J., Blackwood D.H., Walker M.T. & Blackburn I.M.** (1993). Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med*, 23(2), 305-14.
- Saitoh O., Niwa S., Hiramatsu K., Kameyama T., Rymar K. & Itoh K.** (1984). Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19(3), 293-303.
- Saletu B., Kufferle B., Grunberger J., Földes P., Topitz A. & Anderer P.** (1994). Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and uphenazine. *Neuropsychobiology*, 29, 125-35.
- Santosh P.J., Malhotra S., Raghunathan M. & Mehra Y.N.** (1994). A study of P300 in melancholic depression--correlation with psychotic features. *Biol Psychiatry*, 35(7), 474-9.
- Schlegel S., Nieber D., Herrmann C. & Bakauski E.** (1991). Latencies of the P300 component of the auditory event-related potential in depression are related to the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale but not to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand*, 83(6), 438-40.
- Schreiber H., Stolz-Born G., Kornhuber H.H. & Born J.** (1992). Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 32(8), 634-51.
- Shagass C. & Roemer R.** (1991). Evoked potential topography in unmedicated and medicated schizophrenics. *Int J Psychophysiol*, 10(3), 213-24.
- Shutara Y., Koga Y., Fujita K., Takeuchi H., Mochida M. & Takemasa K.** (1996). An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Brain Topogr*, 8(3), 285-9.
- Sloan E.P., Fenton G.W., Kennedy N.S. & MacLennan J.M.** (1995). Electroencephalography and single photon emission computed tomography in dementia: a comparative study. *Psychol Med*, 25(3), 631-8.
- Smith M.E., Halgren E., Sokolic M., Baudena P., Musolino A., Liégeois-Chauvel C. & Chauvel P.** (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 235-48.
- Smith M., Banquet J.P. El Massioui F. & Widlocher D.** (1991). Measuring cognitive deficits in depressives through ERPs. In Anseau, M., von Frenckell, R., Franck, G., (Eds). *Biological Markers of depression: state of the art*. Amsterdam: Elsevier, 131-44.
- Soininen H., Partanen J., Paakkonen A., Koivisto E. & Riekkinen P.J.** (1991). Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 83, 133-6.
- Squires NK., Balbraith G., Aine C.** (1979). Event-related potential assessment of sensory and cognitive deficits in the mentally retarded. In Lehmann, D. and Callaway, E. (Eds). *Human Evoked Potentials: Applications and Problems*. New York: Plenum Press, 397-413.
- Stassen H.H., Bomben G. & Propping P.** (1987). Genetic aspects of the EEG: an investigation into the within-pair similarity of monozygotic and dizygotic twins with a new method of analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66(6), 489-501.
- Streri A.** (2003). Cross-modal recognition of shape from hand to eyes in human newborns. *Somatosens Mot Res*, 20(1), 13-8.
- Suwazono S., Machado L. & Knight R.T.** (2000). Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials and behavior. *Clin Neurophysiol*, 111(1), 29-39.
- Suffin S.C. & Emory W.H.** (1995). Neurometric subgroups in attentional and affective disorders and their association with pharmacotherapeutic outcome. *Clin Electroencephalogr*, 26(2), 76-83.
- Sutton S., Braren M., Zubin J. & John E.R.** (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(700), 1187-8.
- Thomas A., Iacono D., Bonanni L., D'Andrea Matteo G. & Onofri M.** (2001). Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol*, 24(1), 31-42.
- Timsit-Berthier M.** (2003). Intérêt de l'exploration neurophysiologique en psychiatrie clinique. *Neurophysiol Clin*, 33(2), 67-77.
- Urcelay-Zaldua I., Hansenne M. & Anseau M.** (1995). Influence du risque suicidaire et du désespoir sur l'amplitude de l'onde P300 dans la dépression majeure. *Neurophysiologie clinique*, 25, 291-296.
- Van Beijsterveldt C.E. & Van Baal G.C.** (2002). Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol*, 61(1-2), 111-38.
- Vandoolaeghe E., Van Hunsel F., Nuyten D. & Maes M.** (1998). Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord*, 48(2-3), 105-13.
- Verleger R.** (1988). Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci*, 11, 343-56.
- Verleger R., Heide W., Butt C. & Kömpf D.** (1994). Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cogn Brain Res*, 2, 103-16.
- Wakefield J.C.** (1992). Disorder as harmful dysfunction: a conceptual critique of DSM-III-R's definition of mental disorder. *Psychol Rev*, 99(2), 232-47.
- Wakefield J.C.** (2007). The concept of mental disorder: diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis. *World Psychiatry*, 6(3), 149-56.
- Warner M.D., Boutros N.N. & Peabody C.A.** (1990). Usefulness of screening EEGs in a psychiatric inpatient population. *J Clin Psychiatry*, 51(9), 363-4.
- Weisbrod M., Hill H., Niethammer R. & Sauer H.** (1999). Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry*, 46(5), 721-5.

Westphal K.P., Grozinger B., Diekmann V., Scherb w., reess J., Leibing U. & Kornhuber H.H. (1990). Slower theta activity over the midfrontal cortex in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 81, 132-8.

Wickens C., Kramer A., Vanasse L. & Donchin E. (1983). Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221(4615).1080-82.

Winterer G., Egan M.F., Raedler T., Sanchez C., Jones D.W., Coppola R. & Weinberger D.R. (2003). P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 1158-67.

Wrase J., Klein S., Gruesser S.M., Hermann D., Flor H., Mann K., Braus D.F. & Heinz A. (2003). Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 348(1), 41-5.

Zimmerman M. and Spitzer R.L. (2005) Psychiatric Classification, in Sadock, V. and Sadock, B. (Eds), *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1003-1034.

Auteur correspondant :

Dyna Delle-Vigne

CHU Brugmann - Psychiatric Institute
Place Van Gehuchten 4 - 1020 Brussels - Belgium
E-mail: dyna.delle-vigne@ulb.ac.be

Dépression et alexithymie dans la fibromyalgie : un modèle médiationnel. Etude préliminaire

Depression and alexithymia in fibromyalgia: a mediational model. Preliminary study.

Juan-Francisco Asueta-Lorente¹, Pascal Janne², Marc Léon³ Christine Reynaert².

The present study investigated whether alexithymia mediated the effect of chronic pain on depression in a fibromyalgic population. Both alexithymia and chronic pain have been linked to depression in fibromyalgia but no mediational model has been proposed to account for those relations. Patients were assessed for pain, alexithymia and depression at the beginning of an interdisciplinary treatment for fibromyalgia. The results support a model where the effect of pain on depression is totally mediated by alexithymia. Results are further discussed in terms of van Middendorp et al.'s (2008) assumption that non-processed emotions, like those related to the chronic pain condition, will later or soon express themselves, then leading to depression. Therapists should thus provide a secure environment so that the patient can feel free to express himself and the therapeutic work will focus on differentiating emotions from cognitions. This kind of therapeutic work can lead to health benefits, as significative changes in alexithymia are associated with less depressive symptoms.

Mots-clés : Fibromyalgie; douleur; alexithymie; dépression; médiation.

La fibromyalgie se définit par une douleur chronique diffuse présente depuis au moins trois mois dans trois des quatre quadrants du corps et sur l'axe squelettique, donnant lieu à une réponse douloureuse à la pression pour 11 points sur 18, et ce sans qu'aucune lésion organique ne soit objectivée. Ce diagnostic se base par consensus sur les critères de fibromyalgie définis par le Collège Américain de Rhumatologie (Wolfe *et al.*, 1990). Ce syndrome fonctionnel est de nos jours perçu comme un syndrome de douleur chronique résultant de l'interaction de variables somatiques et psychologiques pouvant déclencher et/ou maintenir et/ou aggraver la symptomatologie (e.g., Cedraschi *et al.*, 2003). Celle-ci se caractérise par de la douleur, des troubles du sommeil et de la fatigue mais également des difficultés mnésiques et attentionnelles, des maux de tête, un syndrome du côlon irritable, de l'anxiété et de l'hyperalgésie (e.g., Malt *et al.*, 2002; Auquier *et al.*, 2008). Plusieurs études ont montré que les syndromes dits fonctionnels sont significativement liés à de la détresse psychologique (e.g., Cathébras, 2003). En particulier, la douleur chronique est fortement corrélée à la dépression (e.g., Dersh *et al.*, 2002; Raphael *et al.*, 2006) et à un sentiment d'impuissance (e.g., Nicassio *et al.*, 1999). Précisément, bien que l'interprétation de la corrélation positive entre douleur et dépression soit souvent que cette dernière résulte de l'expérience douloureuse chronique, il est à noter que la plupart des études disponibles sur le sujet sont transversales et dès lors, les inférences causales qui en découlent sont limitées, ne permettant

pas par exemple d'exclure des phénomènes de circularité (Van Houvenhove & Onghena, 1997).

L'alexithymie se caractérise par une capacité réduite d'identification et de description de ses émotions (e.g., Taylor *et al.*, 1997; Huber *et al.*, 2009). Elle est fortement présente dans plusieurs syndromes médicaux, psychiatriques et psychosomatiques tout comme dans la fibromyalgie (e.g. Sayar *et al.*, 2004; van Middendorp *et al.*, 2008). Plusieurs hypothèses ont été émises afin de rendre compte du lien entre alexithymie et trouble physique. L'une d'elles pose que la régulation des émotions négatives est rendue moins efficace de par l'alexithymie, se traduisant ensuite par une augmentation des affects négatifs, une hyperactivation sympathique chronique, contribuant dès lors à développer ou aggraver le trouble somatique et la douleur (Huber, 2009). Il a ainsi été montré que la manière dont les émotions sont appréhendées peut devenir prédictive des symptômes : l'évitement émotionnel ou la non-expression émotionnelle peut conduire à une hyper-activation physiologique et à des symptômes somatiques alors que le problème ne se pose pas lorsque le traitement des émotions est adéquat (i.e. van Middendorp *et al.*, 2008). Par exemple, les fibromyalgiques travaillant leurs émotions via l'écriture présentent davantage d'affects positifs (Broderick *et al.*, 2005).

En l'état, bien qu'il ait été démontré que l'alexithymie est fréquente dans la fibromyalgie et que les affects négatifs inhérents

¹ Psychologue, PhD student. C.H.U. Ambroise Paré, Mons, Belgique.

² Professeurs. Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique.

³ Rhumatologue. C.H.U. Ambroise Paré.

Le présent travail a été réalisé au sein du CHU Ambroise Paré.

à l'expérience douloureuse chronique peuvent mener à davantage d'affects négatifs comme dans la dépression si leur traitement n'est pas adéquat, aucune étude n'a à notre connaissance proposé un modèle reliant douleur chronique, alexithymie et dépression.

L'objectif du présent travail est double. Premièrement, nous investiguerons le rôle médiateur de l'alexithymie dans le contexte de la douleur chronique fibromyalgique, et son influence sur la dépression, l'hypothèse étant que l'alexithymie est une variable processuelle qui rend compte de l'effet de la douleur sur la dépression. Deuxièmement, nous verrons si un modèle circulaire peut éventuellement être envisagé, en testant l'hypothèse selon laquelle l'alexithymie pourrait être un médiateur de l'effet de la dépression sur la douleur.

126 sujets diagnostiqués fibromyalgiques par un rhumatologue sur base des critères du Collège Américain de Rhumatologie ont été étudiés entre 2006 et 2008. Ceux-ci, en mesure de comprendre et signer le formulaire de consentement à l'étude, devaient avoir plus de 18 ans et ne pas présenter de trouble induit par l'alcool, une toxicomanie ou une pharmacodépendance aux anti-douleurs de palier 3, dans les deux années précédant la recherche. Aucun sujet ne présentait de retard mental, de schizophrénie ou autre trouble psychotique.

Les sujets, âgés en moyenne de 45 ± 8 ans, sont belges et de sexe féminin (dans 94,1 et 93,7% des cas). 55,2% des sujets sont mariés, ont un niveau d'études correspondant au cycle secondaire inférieur et se trouvent en arrêt maladie total (respectivement dans 44 et 49,6% des cas).

Les sujets ayant donné leur consentement libre et éclairé à la participation à l'étude se voient remettre par le psychologue, au début du programme multidisciplinaire de prise en charge de la fibromyalgie, un questionnaire portant sur des renseignements généraux, la version française validée du TAS-20 (Toronto Alexi-

thymia Scale, 1994; voir Bagby et al, 1994a), la version française validée du BDI-2 (Beck Depression Inventory-2, 1996; voir Beck et al, 1996) et complètent une échelle visuelle analogique (voir Katz & Melzack, 1999).

La TAS-20 est composée de 20 items qui mesurent trois facteurs : la difficulté à identifier ses émotions et à distinguer les émotions des sensations corporelles d'activation qui les accompagnent (7 items) ; la difficulté à décrire ses sentiments à autrui (5 items) ; un style cognitif particulier qualifié de pensée opératoire (8 items). Le sujet doit indiquer, sur une échelle de Likert à 5 niveaux, dans quel mesure l'énoncé s'applique ou non à lui.

Le BDI-2 se compose de 21 items servant à évaluer la présence et la sévérité des symptômes dépressifs tels que définis par le DSM-IV (DSM-IV, 1994). Il remplace le BDI et le BDI-1A, et inclut des items mesurant la dépression sévère requérant hospitalisation. Le sujet doit répondre à chaque item sur base de son expérience des deux dernières semaines.

L'évaluation de la douleur est faite sur base d'une échelle visuelle analogique. Les sujets indiquent par un trait vertical sur une ligne allant de 0 à 100 millimètres (douleur maximale) la douleur ressentie.

Les versions françaises du TAS-20 et du BDI-2 montrent une bonne consistance interne, avec un α de Cronbach de ,73 et ,83, respectivement.

Les scores moyens obtenus pour la TAS-20, le BDI-2 ainsi que l'évaluation analogique de la douleur sont respectivement de 63,79 ± 10,5, 27,63 ± 10,66 et 69,18 ± 15,99.

Une analyse médiationnelle a été réalisée afin de tester l'hypothèse que l'effet de la douleur sur la dépression est médiatisé par l'alexithymie. Sur base du travail de Baron & Kenny (1986), nous avons estimé les régressions suivantes : (1) régression du médiateur à partir de la variable indépendante ; (2) régression

Tableau I

Caractéristiques des sujets

		%			%
Nationalité	Belge	94,1	Etat-civil	Célibataire	9,6
	Italienne	3,4		Marié	55,2
	Française	2,5		Non-marié	10,4
Statut socio-Professionnel	Mi-temps	13	Veuf	2,4	
	Temps plein	9,8		Séparé/divorcé	22,4
	Retraité	1,6	Niveau d'études	Primaires	8
	Sans profession	6,5		Secondaires	44
	Chômage avec allocations	4,1		Inférieures	
	Chômage sans allocations	1,6		Secondaires	27,2
	CPAS	0,8		Supérieures	
	Arrêt maladie partiel	4,1		Supérieures	14,4
	Arrêt maladie total	49,6		Universitaires	4,8
	Femme/homme au foyer	4,9		Autre	1,6
	Autre	4,1			

de la variable dépendante à partir de la variable indépendante ; (3) régression de la variable dépendante à partir de la variable indépendante et du médiateur. Les résultats indiquent que : (1) la douleur influence significativement l'alexithymie ($\beta = .142$, $p = .012$); (2) mais aussi la dépression ($\beta = .14$, $p = .018$); (3) l'alexithymie influence de manière significative la dépression ($\beta = .388$, $p = .000$), mais l'effet de la douleur sur la dépression n'est plus significatif lorsque l'effet de l'alexithymie est contrôlé ($\beta = .085$, $p = ns$), l'effet de la douleur étant dans ce cas moindre que dans la deuxième régression. Le test de Sobel (1982) s'avère significatif, $Z = 2.19$, $p < .05$.

Nous avons dans un second temps estimé les régressions permettant de tester l'hypothèse selon laquelle l'alexithymie pourrait être un médiateur de l'effet de la dépression sur la douleur. Les résultats obtenus montrent que : (1) la dépression est un prédicteur significatif de l'alexithymie ($\beta = .378$, $p = .000$); (2) mais aussi de la douleur ($\beta = .319$, $p = .018$); (3) la variable alexithymie ne prédit pas de manière significative la douleur ($\beta = .264$, ns), lorsque contrôlée pour la dépression.

Même si l'évitement émotionnel peut être, dans une certaine mesure, une forme d'adaptation, il a été montré que les émotions ne peuvent demeurer réprimées et qu'elles devront, tôt ou tard, faire l'objet d'un traitement (e.g., Wiebe, & Korble, 2003; van Middendorp *et al.*, 2008). L'alexithymie, qui se caractérise par un traitement inadéquat des émotions, est fréquente et élevée dans les affections psychosomatiques, psychiatriques et médicales, et plus précisément dans la fibromyalgie (e.g., Lumley *et al.*, 1996; Sayar *et al.*, 2004). Dans le cadre de l'alexithymie, la mauvaise interprétation de l'activation physiologique liée aux émotions sous-tend une expérience de symptômes physiques, de troubles somatiques ainsi que d'affects négatifs (i.e. van Middendorp *et al.*, 2008). Ce point de vue interactionnel, psychosomatique de la fibromyalgie, où des variables somatiques et psychologiques peuvent, tour à tour ou en même temps, déclencher, maintenir ou aggraver la symptomatologie, est consistant avec la théorie des syndromes de sensibilisation centrale (Yunus, 2007).

La revue de la littérature a mis en avant que la douleur chronique mène à la dépression, que l'alexithymie est liée à des syndromes douloureux chroniques comme la fibromyalgie et que cela se traduit par un vécu d'affects négatifs mais, à notre connaissance, les résultats de cette étude sont les premiers à permettre de proposer un modèle médiationnel afin de rendre compte des relations entre douleur chronique, alexithymie et dépression dans le contexte de la fibromyalgie.

Les résultats remplissent en effet les conditions pour pouvoir parler de médiation complète où l'alexithymie est entièrement médiatrice de l'effet de la douleur chronique sur la dépression dans le contexte de la fibromyalgie : les données soutiennent un modèle où processuellement, la douleur est liée à la dépression à travers l'action de l'alexithymie. Ceci peut être mis en lien avec l'idée que le non-traitement des émotions, comme celles liées aux affections douloureuses chroniques, entraîne tôt ou tard une expression émotionnelle (i.e., van Middendorp *et al.*, 2008). Un éventuel modèle circulaire n'est pas soutenu par les données, dans la mesure où l'alexithymie n'est pas médiatrice de l'effet de la dépression sur la douleur.

Les conséquences émotionnelles de la douleur fibromyalgique, comme la dépression, semblent pouvoir être rapprochées de l'alexithymie : l'interprétation erronée des sensations corporelles liées à l'activation émotionnelle en tant que symptômes physiques de maladie affecte la dépression.

Comme nous l'avons vu, la fibromyalgie est actuellement perçue comme un syndrome complexe, intéressant plusieurs variables jouant de multiples rôles. Les résultats de notre étude mettent en avant le rôle médiateur de l'alexithymie. D'un point de vue thérapeutique, il semble indiqué que le professionnel veille à mettre en place les éléments créant un environnement sécurisant qui permettra au patient de se sentir libre de s'exprimer, à travers une approche thérapeutique qui permettra la différenciation entre émotions et cognitions (e.g., Geenen & van Middendorp, 2006). Ce type de travail pourra mener à une amélioration de la santé du patient, dans la mesure où des changements significatifs en terme d'alexithymie sont associés à une moindre symptomatologie dépressive (Spek, Nyklicek, Cuijpers, & Pop, 2008).

Cette étude souffre de plusieurs limites. Premièrement, le design transversal utilisé dans le cadre de cette étude préliminaire ne nous permet pas de faire une interprétation causale forte. Une telle interprétation nécessitera le recueil de données longitudinales et la mise en évidence temporelle de variations significatives sur les variables incriminées via une analyse en panels. La seconde limite de ce travail est inhérente à son but principal. Dans la mesure où à notre connaissance, nous présentons ici pour la première fois un modèle rendant compte de la dépression par le biais de l'alexithymie dans le contexte de douleur chronique caractérisant la fibromyalgie, il est nécessaire que les résultats soient répliqués.

Résumé

Le but de cette étude est d'investiguer le possible rôle médiateur de l'alexithymie sur la relation douleur-dépression dans le contexte fibromyalgique. Tant l'alexithymie que la douleur ont été reliées à la dépression dans la fibromyalgie mais le type de relation qu'entretiennent ces variables n'est pas défini. Les sujets fibromyalgiques ont été évalués au niveau de la douleur, de l'alexithymie et de la dépression au début d'une prise en charge interdisciplinaire de la fibromyalgie. L'analyse médiationnelle soutient un modèle où l'effet de la douleur sur la dépression s'exprime totalement via l'alexithymie. Les résultats sont discutés sur base du travail de van Middendorp et al. (2008) montrant que les émotions non traitées, comme celles liées à la douleur chronique, ont des conséquences négatives notamment en terme d'affects. Les thérapeutes doivent donc veiller à créer un environnement sûr favorisant l'expression des sentiments du patient et leur différenciation d'avec les cognitions. Des bénéfices sont attendus pour le patient, dans la mesure où des changements significatifs en terme d'alexithymie sont associés à une symptomatologie dépressive moindre.

Samenvatting

Het doel van deze studie is de mogelijke bemiddelende rol van alexithymia over de relatie pijn-depressie in de fibromyalgia context te onderzoeken. Zoveel alexithymia en pijn waren gebonden met depressie in fibromyalgia maar het type van verband die deze variabelen verenigt is niet omschreven. De fibromyalgia onderwerpen werden getest op het niveau van pijn, alexithymia en depressie aan het begin van een interdisciplinaire programma voor fibromyalgia. De bemiddelende analyse steunt een model waarbij het effect van pijn op depressie spreekt zelf volledig via alexithymia. De resultaten zijn besproken op basis van van Middendorp en collegas werk (2008) waaruit blijkt dat de niet behandelde gevoelens, als die gebonden met de chronische pijn, hebben negatieve gevolgen met name van affects. De therapeuten moeten dus een veiligende klimaat scheppen zodat de expressie van de gevoelens van de patiënt vergemakkelijkt is en zodat de patiënt leert de differentiatie tussen gevoelens en gedachten te maken. Voordelen worden verwacht voor de patiënt, voor zover veelbetekenende veranderingen in alexithymia zijn geassocieerd met een mindere depressieve symptomatologie.

Références

- Auquier L, Bontoux D, Loo H, Godeau P, Menkès CJ, Paolaggi JB, Perrot S.** La fibromyalgie. *La Revue de Médecine Interne*, 29, 161-168, (2008).
- Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ.** The twenty-item Toronto alexithymia scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*, 38, 23-32, (1994a).
- Baron RM, Kenny DA.** The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*, 51, 1173-1182, (1986).
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W.** Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-597, (1996).
- Broderick JE, Junghaenel DU, Schwartz JE.** Written emotional expression produces health benefits in fibromyalgia patients. *Psychosom Med*, 67, 326-334, (2005).
- Cathébras P.** La fibromyalgie: une affection psychosomatique? *Rev Rhum*, 70, 337-339, (2003).
- Cedraschi C, Desmeules J, Luthy C, Allaz AF.** Aspects psychologiques de la fibromyalgie. *Rev Rhum*, 70, 331-336, (2003).
- Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ.** Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med*, 64, 773-786, (2002).
- Geenen R, van Middendorp H.** The ostrich strategy towards affective issues in alexithymic patients with fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 60, 97-99, (2006).
- Huber A, Suman AL, Biasi G, Carli G.** Alexithymia in fibromyalgia syndrome: associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behaviour. *J Psychosom Res*, 66, 425-433, (2009).
- Katz J, Melzack R.** Measurement of pain. *Surgical Clinics of North America*, 79, 231-252, (1999).
- Lumley MA, Stettner L, Wehmer F.** How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *J Psychosom Res*, 41, 505-518, (1996).
- Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H.** Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 3, 12, (2002).
- Nicassio PM, Schuman C, Radojevic V, Weissman MH.** Helplessness as a mediator of health status in fibromyalgia. *Cognitive Therapy and Research*, 23, 181-196, (1999).
- Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain*, 124, 117-125, (2006).
- Sayar K, Gulec H, Topbas M.** Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin Rheum*, 23, 441-448, (2004).
- Sobel M.E** (1982). Asymptotic intervals for indirect effects in structural equations models. In S Leinhardt (Ed.), *Sociological methodology* (pp. 290-312).
- Spek V, Nyklicek I, Cuijpers P, Pop V.** Alexithymia and cognitive behaviour therapy outcome for subthreshold depression. *Acta Psychiatr Scand*, 118, 164-167, (2008).
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA.** *Disorders of affect regulation, alexithymia in medical and psychiatric illness*. Cambridge: Cambridge University Press, (1997).
- van Middendorp H, Lumley MA, Jacobs JWG, van Doornen LJP, Bijlsma JWI, Geenen R.** Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 64, 159-167, (2008).
- Van Houdenhove B., Onghena P.** (1997). Pain and depression. In MM Robertson & CLE Katona (eds), *Depression and physical illness* (pp 465-99).
- Wiebe D.J., Korble C.** (2003). Defensive denial, affect, and the self-regulation of health threats. In LD Cameron, H Leventhal (eds.), *The self-regulation of health and illness behaviour* (pp.184-203).

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell J, Sheon RP. The american college of rheumatology 1990 crite-

ria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum, 33, 160-172, (1990).

Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum, 36, 339-356, (2007).

Auteur correspondant :

Juan-Francisco Asueta-Lorente

Hôpital Ambroise Paré
Boulevard Président Kennedy 2
7000 Mons

Reunion de consensus sur la procedure de mise en observation en urgence

Consensus meeting on emergency compulsory admission

William Pitchot¹, Emmanuel Pinto², Eric Adam³, Philippe Boxho⁴, Marc-André Domken⁵, Michel Evens⁶, Xavier Gernay⁷, Renaud Jammaer⁸, Jean-Louis Kempeneers⁹, Dominique Lizin¹⁰, André Masson¹¹, Haitham Mourad¹², Patrick Papart², Olivier Pirson¹², Michael Schuerch¹³, Luc Vanaudenroode¹⁴, Joseph Lejeune¹⁵

In Belgium, compulsory admissions are realized according to the law of 26 June 1990. The criteria defined by this new law had to be associated with a decrease in the number of emergency compulsory requests. However, very rapidly, we observed an increase in compulsory admissions. The reasons explaining this phenomenon are numerous and mainly in relationship with the content of the law. In particular, mental illness is not clearly defined, and so subject to interpretation. In this context, daily practice shows that there is a real misunderstanding between psychiatrists working in an emergency unit and those practicing in psychiatric institute. Today, no specific space exists to facilitate communication between all the professionals involved in the problem of compulsory admissions. That is the reason why we decided to gather psychiatrists from emergency units and psychiatrists from psychiatric hospitals around the theme of compulsory hospitalizations in order to propose guidelines for clinical practice.

Key-words : Mental illness, compulsory admission, emergency, consensus

Introduction

En Belgique, l'hospitalisation sous mesure de contrainte est réalisée en accord avec la loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux. La nouvelle loi, en adoptant des critères particulièrement stricts, devait conduire à une diminution des demandes de mesure de privation de liberté. Cependant, très rapidement, on a assisté à une augmentation extrêmement significative des hospitalisations sous contrainte (Lecompte 1995 ; Tortolani *et al.* 2008). Par exemple, dans l'arrondissement judiciaire de Liège, le taux d'hospitalisation sous mesure de contrainte est passé de 23/100.000 habitants en 1994 à 65/100.000 habitants en 2004 (Tortolani *et al.* 2008). Cette évolution concernait principalement les procédures urgentes qui représentaient 77% des procédures en 1994 et 94% des procédures en 2004.

Les raisons de cet accroissement des demandes de mise en observation sont nombreuses et principalement en relation avec le contenu même de la loi. En particulier, le critère maladie mentale n'est pas défini dans la loi, laissant la porte ouverte à toutes formes d'interprétations. En relation avec ce critère, la

pratique quotidienne met en exergue une certaine incompréhension entre les psychiatres et les magistrats, mais également entre les psychiatres travaillant dans les services d'urgence d'hôpitaux généraux et les psychiatres d'institutions accueillant les patients mis en observation. En effet, entre les deux, des divergences d'opinion existent tant sur l'évaluation de la nature de la pathologie qui justifie la demande que sur l'appréciation de la dangerosité. Actuellement, aucun espace n'est clairement défini pour permettre une rencontre entre les psychiatres des urgences et les psychiatres d'institution autour du thème de la mise en observation.

Dans ce contexte, nous avons réuni des psychiatres représentants les services d'urgence et les psychiatres d'institution dans le but de dégager des recommandations sur l'application de la loi du 26 juin 1990 dans la pratique clinique.

Methodologie

L'établissement de recommandations pour les médecins psychiatres amenés à intervenir en clinique dans le cadre de la loi

¹ Chef de Service Associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège. ² Chef de Clinique, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège. ³ Psychologue, Urgences Psychiatriques, CHR Citadelle. ⁴ Chef de Service de Médecine Légale, Université de Liège. ⁵ Médecin Chef, Isosl Secteur A, Liège. ⁶ Psychiatre, Clinique des Frères Alexiens, Henry-Chapelle. ⁷ Médecin Chef, Clinique Psychiatrique l'Accueil, Lierneux. ⁸ Psychiatre, Service de Psychiatrie, CHR Citadelle. ⁹ Médecin Chef, Clinique Notre Dame des Anges, Glain. ¹⁰ Psychiatre, Service de Psychiatrie, Clinique Saint-Joseph, Liège. ¹¹ Médecin Chef, Clinique des Frères Alexiens, Henry-Chapelle. ¹² Psychiatre, Isosl Secteur A Site Petit Bourgogne, Liège. ¹³ Psychiatre, Isosl Secteur B Site Péri, Liège. ¹⁴ Psychiatre, Clinique Psychiatrique l'Accueil, Lierneux. ¹⁵ Médecin Chef, Service de Psychiatrie, CHR Citadelle.

relative à la protection de la personne des malades mentaux s'est basée sur une méthodologie de type Recommandation pour la Pratique Clinique. Un groupe de travail a été chargé de rédiger des recommandations en se basant sur une présentation critique de la loi par des experts du domaine, une revue de la littérature et surtout l'opinion des acteurs du terrain. Dans un premier temps, les critères de la loi ont été passés en revues et discutés de manière critique en tenant compte de l'analyse des experts (Professeurs Boxho et Papart) et de l'expérience de chacun. Dans un second temps, des situations génératrices de conflits ont été évoquées dans un contexte de débat contradictoire dont on a tenté de dégager un consensus. Dans un troisième temps, des recommandations concrètes ont été résumées et approuvées par les participants. Il est important de préciser que l'objectif du groupe de travail n'était pas de soumettre de potentielles modifications à la loi en vigueur mais d'optimiser son application dans la réalité du terrain légeois.

Criteres de la loi

La loi de protection de la personne des malades mentaux du 26 juin 1990 remplace l'ancienne loi dite de collocation datant du 18 juin 1850. L'objectif de cette loi était de mieux garantir la défense des droits du patient. La loi de collocation apparaissait clairement en désaccord avec les principes de la Convention Européenne des droits de l'homme.

Selon la loi, une hospitalisation sous contrainte doit rester un acte exceptionnel. La mesure de protection ne peut être prise à l'égard d'un malade mental, que si son état de santé le justifie. Cette hospitalisation en psychiatrie a une durée limitée de maximum 40 jours (phase de mise en observation). Une procédure de maintien d'une durée maximale de 2 ans peut être décidée après la période de mise en observation.

La loi décrit 2 types de procédures : ordinaire d'une part et urgente d'autre part. La procédure ordinaire ou non-urgente est envisagée lorsque l'état du patient permet d'attendre une prise de décision dans un délai de 10 jours. En pratique, le requérant introduit une requête écrite accompagnée d'un certificat médical auprès du Juge de Paix en charge du canton judiciaire où se trouve la personne souffrante qui désigne le plus souvent un médecin expert chargé de rédiger un rapport médical circonstancié. Au terme d'un débat contradictoire, le juge de paix statue en Chambre du Conseil (après audience publique) dans les 10 jours qui suivent le dépôt de la demande. La procédure urgente se fait en passant par le Procureur du Roi du lieu où le malade se trouve. Le Procureur du Roi évaluera la demande sur base d'un rapport médical circonstancié. Si les critères sont rencontrés et notamment la nécessité d'une intervention en urgence, il ordonnera une hospitalisation en milieu psychiatrique. Le débat contradictoire est alors reporté.

La loi définit 3 conditions cumulatives permettant l'application d'une mesure de protection :

- Présence d'une maladie mentale.

- Existence d'une dangerosité : la personne met gravement en péril sa santé et sa sécurité et/ou il constitue une menace pour la vie ou l'intégrité d'autrui.
- Un refus de soin : la mesure ne peut être prise qu'à défaut de tout autre traitement approprié.

Discussion sur les criteres

Définition de la maladie mentale

La loi ne définit pas la maladie mentale. Ce critère reste peu précis et sujet à jurisprudence (Lecompte 1995 ; Lachapelle et Schepens 2000). En effet, la loi se contente d'une part de préciser que l'affection doit être grave et que « l'inadaptation aux valeurs morales, sociales, religieuses, politiques ou autres, ne peut être en soi considérée comme une maladie mentale ».

En général, les rapports médicaux circonstanciés se réfèrent aux systèmes de classification reconnus sur le plan international comme le DSM-IV ou l'ICD 10. Ces systèmes de classification utilisent des critères opérationnels, à la fois d'inclusion et d'exclusion, basés sur la psychopathologie descriptive apparente plutôt que sur des interprétations concernant la cause présumée, qu'elle soit psychodynamique, sociale ou biologique. Malheureusement, la notion de maladie mentale y est définie de manière très large englobant toutes les pathologies psychiatriques indépendamment de la gravité du trouble.

Un consensus se dégage concernant les troubles psychotiques. Ceux-ci représentent plus de 60 % des demandes de mise en observation (De Clercq *et al.* 1992; De Clercq *et al.* 1997; Crisanti *et al.* 2001; Dewez *et al.* 2001; Salize *et al.* 2002; Pequinot *et al.* 2002; Coughard *et al.* 2004; Mihanovic *et al.* 2004; Salize *et al.* 2004; Seutin *et al.* 2004; Tortollani *et al.* 2008). Dans près de 80 % des cas, la mise en observation de ces patients est confirmée par le juge de paix (Tortollani *et al.* 2008). Ici, la notion de maladie mentale grave apparaît clairement et ne donne généralement naissance à aucun débat contradictoire entre les psychiatres des urgences et les psychiatres d'institution.

En revanche, le recul que nous avons aujourd'hui par rapport à la loi a permis de confirmer que les troubles (abus ou dépendance) liés à l'alcool et aux drogues ne sont pas considérés comme des maladies mentales au sens de la loi (Tortolani *et al.* 2008). La littérature montre effectivement que les abus de substance et les dépendances sont nettement moins l'objet de mesures de protection. En outre, la proportion de ces patients mis en observation reste remarquablement stable dans le temps (Totolani *et al.* 2008). La décision de priver le patient de liberté sera largement dépendante de l'existence d'une comorbidité et principalement de la présence sous-jacente d'un trouble de l'humeur. Dans cette situation, l'existence d'un problème de dépression justifie l'application de la loi si on est en présence d'une notion claire de dangerosité. Malheureusement, les pathologies liées à une substance amènent parfois une décision de MEO devant l'absence d'alternative dans la prise en charge.

Le refus de soins, les faibles ressources du patient et de son entourage, l'absence de motivation pour le sevrage génèrent des demandes considérées comme non justifiées si les critères de la loi sont appliqués de manière stricte.

Les symptômes psychiatriques qui apparaissent dans les situations de crise au sein du couple ou de la cellule familiale sont souvent interprétés comme évocateur d'une maladie mentale (Lachapelle et Schepens 2000). Pourtant, ces états de crise surviennent généralement en dehors de tout contexte de maladie mentale. La vision photographique que nous avons du patient aux urgences nous induit souvent en erreur et nous conduit à poser à tort un diagnostic de maladie mentale. Dans ce contexte, le cas des troubles de l'adaptation est considéré comme particulièrement problématique. Les institutions se disent débordées par ce type de demande. Pourtant, les risques de psychiatrisation excessive voire d'aggravation de la pathologie sont évidents. La création d'un espace-temps spécifique s'impose de plus en plus dans les services d'urgences psychiatriques de manière à éviter des hospitalisations décidées dans la précipitation et motivées surtout par l'idée d'une certaine dangerosité et par la nécessité de régler le cas rapidement. Un service d'urgence psychiatrique organisé avec une équipe psychiatrique stable et disponible uniquement pour le travail de la crise permet en général de différer la prise de décision, de mieux analyser le système en crise et d'évaluer l'indication d'une procédure de MEO.

Dans le même ordre d'idées, la décompensation d'un trouble de personnalité peut parfois mener à un diagnostic de maladie mentale et s'accompagne fréquemment d'une menace suicidaire. Il s'agit en fait le plus souvent de situations de crise au cours desquelles le patient peut présenter des symptômes d'allure dépressive associés à une anxiété majeure. Les critères objectifs de maladie mentale sont dans ces conditions le plus souvent absents, mais un certain recul peut s'avérer nécessaire pour s'en assurer. La gestion de la crise aiguë, au travers d'une hospitalisation brève (parfois limitée à 24 heures), peut être déterminante et éviter le recours à la procédure de MEO. En revanche, en présence d'un refus de soins adaptés à la situation et devant une menace claire de passage à l'acte sur fond de rupture psychopathologique objective par rapport à un état antérieur, une procédure de MEO peut être initiée. Dans ce cas précis, le recours à une telle décision se doit de tenir compte de l'impulsivité et de l'agressivité caractéristiques de certains troubles de personnalité (borderline, antisociale...). L'évaluation de la dangerosité du patient pour lui-même ou pour autrui est alors déterminante. Ces éléments pourraient également s'appliquer dans le cas de sujets âgés atteints par un processus démentiel ou chez des patients présentant un retard mental, pour lesquels des troubles du comportement d'apparition récente et susceptibles de mettre en danger l'intégrité de la personne ou d'autrui pourraient justifier une MEO.

En ce qui concerne les critères de la maladie mentale, le groupe de travail s'accorde donc à proposer les éléments suivants, qui permettraient de guider le psychiatre de terrain dans son choix de lancer une mesure de MEO :

- Altération importante du jugement
- Limite claire de la capacité individuelle à approuver un choix thérapeutique responsable
- Rupture claire du contact avec la réalité
- Anosognosie (à ne pas confondre avec le déni chez une personnalité anti-sociale)
- Caractère irrépressible du symptôme
- Présence d'un délire agissant

La présence d'un seul de ces éléments est suffisante pour lancer une MEO à condition que le symptôme soit établi depuis 24 à 48 heures et que les autres critères soient présents également.

La dangerosité.

La notion de dangerosité est très difficile à évaluer (Lachapelle et Schepens 2000; Tortolani *et al.* 2008). Selon la loi, la santé et la sécurité de l'individu doivent être gravement mises en péril. Le terme santé comprend aussi bien la santé physique que psychologique, et ne concerne pas uniquement le simple bien-être du patient. Mais, le péril doit être grave, en lien avec l'existence d'une maladie mentale en décompensation aiguë, et le critère est appliqué pour protéger le patient d'une menace sérieuse en relation avec des troubles du comportement symptomatiques, lorsqu'une intervention immédiate est manifestement requise. La loi n'admet en effet pas que le danger soit simplement potentiel ou qu'il puisse résulter de l'accumulation d'actes mineurs posés par le patient. En particulier, l'élaboration d'un projet auto-agressif clairement défini, l'envahissement du champ de la conscience par une envie de mourir et l'existence de graves antécédents de passages à l'acte doivent être considérés comme des éléments fondamentaux lors de l'évaluation de la dangerosité chez un patient en rupture manifeste dans l'évolution de sa maladie ou dans son contexte habituel de vie. Concernant la dangerosité pour les autres, la loi stipule que l'état du malade constitue une menace grave pour la vie ou l'intégrité d'autrui. La menace peut être physique, psychologique, morale ou sociale. On considère finalement que la dangerosité envers les autres puisse être moindre par comparaison avec la dangerosité pour l'individu.

Ce critère dangerosité pourrait être à l'origine d'une augmentation du nombre de mises en observation. En effet, les dérives sécuritaires imposées par la société incitent actuellement à une très grande prudence dans l'évaluation de la menace que représente le patient pour lui-même ou pour autrui. Le moindre doute pousse le médecin à l'application du critère dangerosité et à la mise en observation. Le risque de plus en plus grand de devoir rendre des comptes devant la justice en cas de mauvaise évaluation des risques liés au comportement du patient justifie aux yeux de beaucoup une mesure aussi extrême que la privation de liberté. La MEO peut parfois constituer un moyen de protection contre une éventuelle plainte en responsabilité.

Le refus de soin

L'intervention thérapeutique auprès d'une personne hors d'état de donner son consentement aux soins est à la fois nécessaire

d'un point de vue éthique et obligatoire d'un point de vue légal, au regard de la notion d'assistance à la personne en danger. Le niveau de soins nécessaire à la préservation de l'intégrité et de la santé du patient relève alors de l'appréciation de la situation par le psychiatre, qui doit se garder par ailleurs de jouer le rôle de régulateur social.

Lorsque le refus de prise en charge est net et que les critères d'application de la loi sont remplis, le choix d'une MEO s'impose sans discussion. En revanche, en situation de crise ou de décompensation d'une maladie mentale, une proposition de prise en charge peut n'être que partiellement acceptée par le patient. Il est ainsi fréquent que des éléments de traitement soient acceptés, mais dans un cadre et dans une mesure que le praticien peut juger inadéquats compte tenu du niveau de protection qu'il estime indispensable à la sécurité du sujet. Cette situation, qui renvoie au 3^{ème} critère de la loi de mise sous protection, peut s'apparenter à un refus de soins « appropriés » dans le chef du patient et conduire à la mise en observation de celui-ci. Enfin, l'incapacité du patient à donner son accord peut être considérée comme un refus de soins et nécessiter le recours à une procédure de mise sous protection.

Recommandations pour la pratique clinique

Le constat d'une augmentation importante du nombre de mises en observation ces dernières années a conduit les membres du groupe de travail à s'interroger sur les raisons de cette recrudescence des hospitalisations sous contrainte. Outre des considérations liées au besoin ressenti par certains praticiens aux urgences de se couvrir vis-à-vis d'éventuelles plaintes en responsabilité, force est de constater que la méconnaissance des enjeux et pratiques en amont (Urgences) et en aval (Institutions) de la chaîne de soins intervient de manière non négligeable dans les difficultés rencontrées lorsqu'une procédure de MEO est envisagée.

Aux Urgences, l'évaluation de la situation clinique doit se faire dans les meilleurs délais, sachant que des éléments d'anamnèse peuvent faire défaut et qu'une décision d'orientation du patient est souvent soumise à différentes contraintes (encombrement des services d'urgence, pressions des somaticiens ou de la famille du patient...). De plus, la difficulté souvent rencontrée à trouver un lit d'hospitalisation dans la structure où le patient est reçu aux urgences ou dans un autre hôpital peut conduire, dans des cas sérieux mais où les critères de MEO ne sont pas tous remplis, à « forcer » en dernier recours les portes d'une institution via la procédure d'urgence. Au sein des institutions d'accueil, le nombre de places d'hospitalisation en isolement est réduit. Par ailleurs, le recul de quelques jours après l'arrivée

sous contrainte d'un patient permet souvent de constater que la MEO ne s'impose pas forcément, notamment lorsqu'il s'agit de décompensations de troubles de la personnalité.

Ces constatations plaident en tout premier lieu pour un accroissement de la concertation entre les différents acteurs de la chaîne de soins. Il a ainsi été convenu qu'avant toute MEO, un contact préalable serait établi entre le médecin des urgences et celui de l'institution d'accueil, de manière à mettre celui-ci au courant de la situation et de ses enjeux, en particulier dans les cas de troubles de l'adaptation ou de décompensations de troubles de la personnalité. Une trace de cette concertation préalable et l'accord donné par le médecin de l'institution devront figurer dans le dossier clinique du patient aux urgences. De plus, dans les jours suivant la MEO, les médecins des institutions donneront au psychiatre des urgences un feed-back de l'évolution du patient. Cette procédure devrait permettre de mieux définir les indications d'une hospitalisation sous contrainte dans des situations parfois limites et d'harmoniser les critères permettant d'en poser l'indication.

De plus, lorsque la situation clinique le permettra, les patients demeureront 12 à 24 heures aux urgences de manière à ce qu'une évaluation plus complète, comprenant si nécessaire la réalisation d'un bilan somatique, puisse être effectuée avant une éventuelle MEO, étant entendu que le manque récurrent en moyens humains et matériels dans les services d'urgences ne permettra pas toujours d'atteindre cet objectif. Il a également été convenu par ailleurs que les institutions d'accueil feraient leur possible pour réserver des places d'hospitalisation aux patients provenant des services d'urgences en dehors des procédures de MEO.

De plus, le recours à d'autres moyens de contrainte (MEO non urgente, placement familial, contrainte de soins ambulatoires) pourrait être préféré à la procédure en urgence lorsque la situation clinique et le contexte de vie du patient le permettent, et en dehors de toute urgence objective.

Enfin, des réunions régulières d'évaluation regroupant les différents acteurs de la chaîne de soins sont prévues, qui permettront d'affiner les procédures définies lors de la conférence de consensus. L'application de ces procédures devrait conduire à une réduction du nombre des MEO. Cependant, il apparaît évident qu'une réflexion globale spécifique concernant les circuits de soins impliqués dans ce type d'intervention devra être poursuivie, de l'amont à l'aval. Il est d'ailleurs important d'évoquer à cet égard le travail actuellement mené au sein de la Plateforme Psychiatrique Liégeoise dans le but d'améliorer la prise en charge des patients, tant en urgence qu'à l'issue de leur hospitalisation. Dans cette perspective, la nécessité de dégager des moyens supplémentaires pour les services d'urgence et les institutions apparaît primordiale, en particulier au regard des impératifs liés à l'augmentation du nombre des MEO.

Résumé

En Belgique, l'hospitalisation sous mesure de contrainte est réalisée en accord avec la loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux. La nouvelle loi, en adoptant des critères particulièrement stricts, devait conduire à une diminution des demandes de mesure de privation de liberté. Cependant, très rapidement, on a assisté à une augmentation extrêmement significative des hospitalisations sous contrainte. Les raisons de cet accroissement des demandes de mise en observation sont nombreuses et principalement en relation avec le contenu même de la loi. En particulier, le critère maladie mentale n'est pas défini dans la loi, laissant la porte ouverte à toutes formes d'interprétations.

En relation avec ce critère, la pratique quotidienne met en exergue une certaine incompréhension entre les psychiatres travaillant dans les services d'urgence d'hôpitaux généraux et les psychiatres d'institutions accueillant les patients mis en observation. Actuellement, aucun espace n'est clairement défini pour permettre une rencontre entre les psychiatres des urgences et les psychiatres d'institution autour du thème de la mise en observation. Dans ce contexte, nous avons réuni des psychiatres représentants les services d'urgence et les psychiatres d'institution dans le but de dégager des recommandations sur l'application de la loi du 26 juin 1990 dans la pratique clinique.

Références

- Cougnard A., Kalmi E., Desage A., Misdrahi D., Abalan F., Brun-Rousseau H., Salmi L.R., Verdoux H.** Factors influencing compulsory admission in first-admitted subjects with psychosis. *Soc Psychiatry*, 39, 804-809 (2004).
- Crisanti A.S., Love E.J.** Characteristics of psychiatric inpatients detained under civil commitment legislation : a Canadian study. *Int J of Law Psychiatry*, 24, 399-410 (2001).
- De Clercq M., Hoyois P.** Collocation et nouvelle loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux. *Acta Psychiatr Belg*, 92, 5-32 (1992).
- De Clercq M., Troch S., Herbaux S., Hoyois P. Loi de protection de la personne du malade mental à Bruxelles : caractéristiques des patients et devenir des procédures. *Acta Psychiatr Belg*, 97, 192-224 (1997).
- Dewez N., Hoyois P., Jonard G., Roelandts A., Seghers A.** Loi de protection de la personne du malade mental : caractéristiques d'une population féminine à Namur et analyse des procédures. *Acta Psychiatr Belg*, 101, 332-351 (2001).
- Lachapelle P., Schepens P.** loi de protection de la personne des malades mentaux du 26 juin 1990 (1^{er} partie) : descriptif commenté. *Louvain Médical*, 119, 209-225 (2000).
- Lecompte D.** The paradoxical increase in involuntary admissions after the revision of the civil commitment law in Belgium. *Med Law*, 14, 53-57 (1995).
- Mihanovic M., Restek-Petrovic B., Babic G., Sain I., Telarovic S., Zilic-Dzeba J.** Involuntary hospitalisations in the psychiatric hospital Jankomir before and following the alterations and amendments made to ZZODS. *Coll Antropol*, 28, 385-391 (2004).
- Pequignot V., Van Muylem S., Peters V., Zucker D.** Mise en observation dans un service d'urgences psychiatriques. *Acta Psychiatrica Belgica*, 102, 299-315 (2002).
- Salize H. J., Dressing H., Peitz M.** Compulsory admission and involuntary treatment of mentally ill patients - Legislation and practice in EU-member states. European Commission – Health and Consumer Protection Directorate - General Research Project. [en ligne]. Adresse URL : http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2000/pr_omot_i on/ f p_ pr_ omot_i on_2000_ f r_ ep_08_en. pdf, 2002.
- Salize H.J., Dressing H.** Epidemiology of involuntary placement of mentally ill people across the European Union. *Br J Psychiatry*, 184, 163-168 (2004).
- Seutin A., Brilot C., Mortreu B., Ghierche C., Elmaouhab A., Seghers A.** Analyse de quelques données enregistrées dans le logiciel « Loi de 90 » de la Plate-forme de Concertation pour la Santé Mentale en Région de Bruxelles-Capitale. *Acta Psychiatr Belg*, 104, 103-108 (2004).
- Tortolani I., Gayetot D., Duquesne P., Donneau A.F., Boxho P., Anseau M.** L'augmentation des hospitalisations contraintes : Un constat préoccupant. *Acta Psychiatrica Belgica* (2008).

Auteur correspondant :

William PITCHOT

University of Liège, Department of Psychiatry,
CHU Sart Tilman B35,
4000 Liège

Erratum

Une erreur s'est glissée dans l'ordre des auteurs de l'article « Apport de la Neuroimagerie à la compréhension des biais attentionnels et des troubles de l'inhibition dans l'alcoolisme ». Volume 110-2010, numéro 4.

L'ordre correct est le suivant :

**Géraldine Petit, Xavier Noël, Charles Kornreich, Hendrik Kajosch,
Paul Verbanck & Salvatore Campanella**

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

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

Les manuscrits destinés à la publication doivent être adressés au

Dr Daniel Souery
Psy-Pluriel,
Centre Européen de
Psychologie Médicale,
47a, Av Jacques Pastur,
1180 Bruxelles
Tél. : 02 331 56 65
E-mail : dsouery@ulb.ac.be
(de préférence par e-mail)

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 doivent fournir une adresse électronique et une version informatisée de leur article (fichier word ou équivalent) correspondant à la version papier.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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