

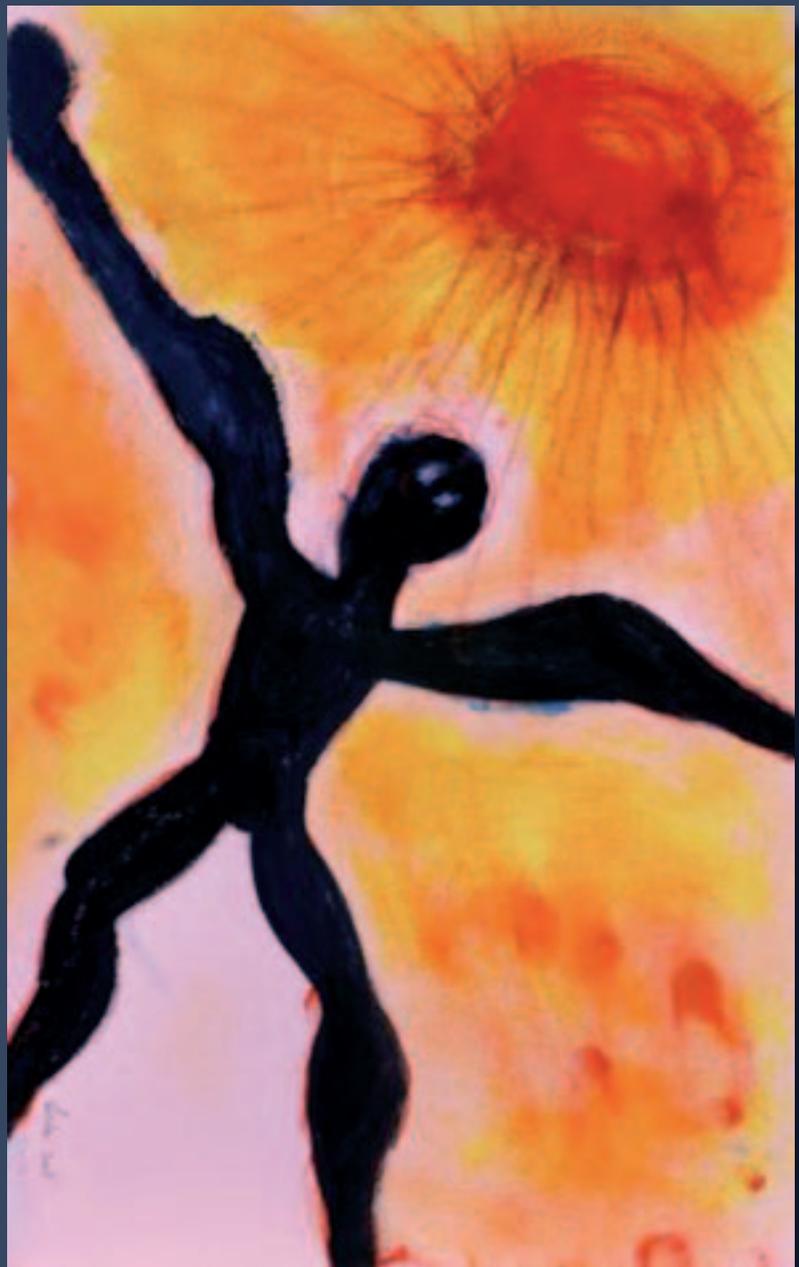
- **NEUROPLASTICITÉ,
NEUROGENESE
ET DÉPRESSION :
CONSIDÉRATION
CLINIQUES**

- **APPROCHE CLINIQUE
DE LA DÉPRESSION
ASPECTS CLINIQUES
DE LA DÉPRESSION
EN TANT QUE MALADIE,
INTÉRÊT D'ATTEINDRE
LA RÉMISSION ET
CONSÉQUENCES
THÉRAPEUTIQUES**

- **NOUVEAUX
DÉVELOPPEMENTS
DANS LE TRAITEMENT
DE LA DÉPRESSION**

- **AN EXPERIMENT IN
REMEDICATION OF
COGNITIVE FUNCTIONS
IN SCHIZOPHRENIA:
EVALUATION OF THE
COGPACK PROGRAM
IN A FLEMISH SAMPLE**

- **« RESTER EST ENCORE
PLUS IMPOSSIBLE QUE
DE PARTIR »
APPARTENANCES
ET SÉPARATIONS DANS
L'UNIVERS DE M. DURAS**



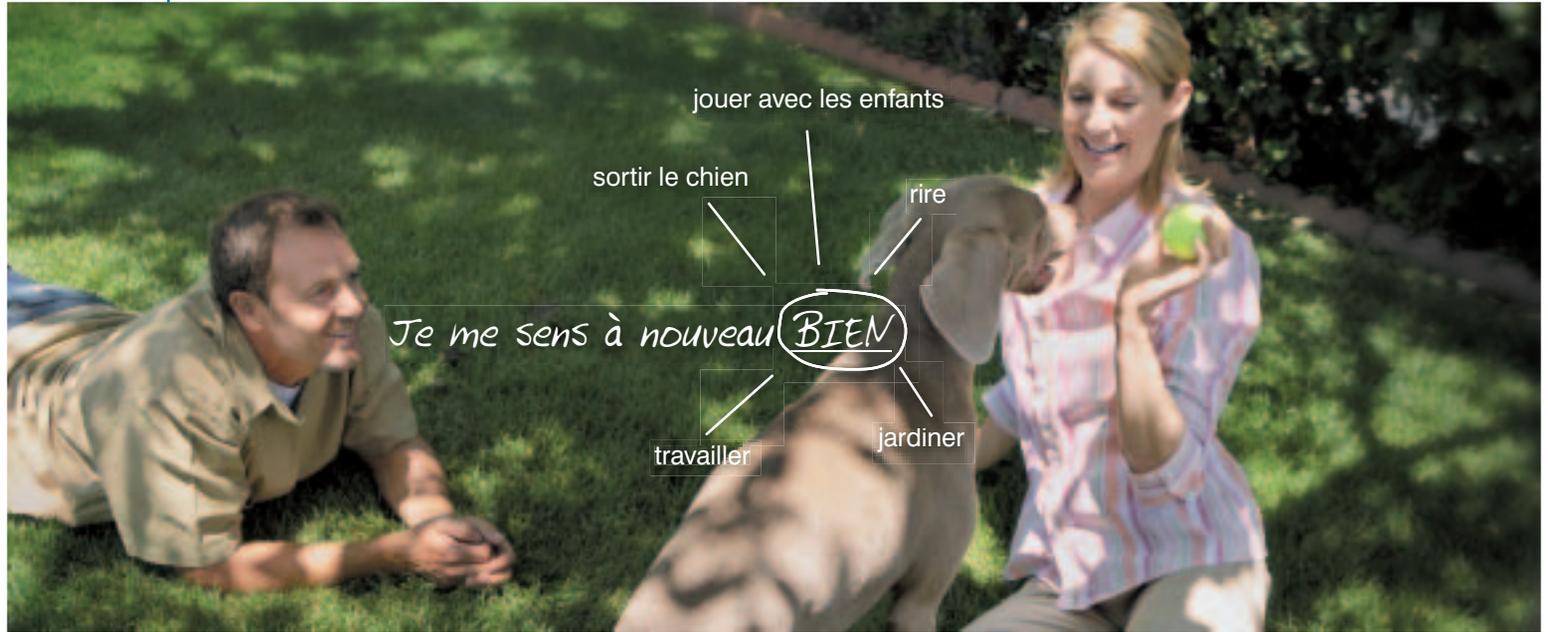
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante. CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Cymbalta 30 mg: Chaque gélule contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : chaque gélule contient 8,6 mg de saccharose. Cymbalta 60 mg: Chaque gélule contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Excipient : chaque gélule contient 17,2 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule gastro-résistante. Cymbalta 30 mg: Corps blanc opaque imprimé "30 mg" et coiffe bleu opaque imprimée "9543". Cymbalta 60 mg: Corps vert opaque imprimé "60 mg" et coiffe bleu opaque imprimée "9542". **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte. Traitement du trouble anxieux généralisé. **4.2 Posologie et mode d'administration** Adultes *Episodes dépressifs majeurs* : La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en terme de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. *Trouble anxieux généralisé* : La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients. Chez les patients présentant un épisode dépressif majeur associé, la posologie initiale comme d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance. Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute. *Douleur neuropathique diabétique périphérique* : La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle (voir 5.2). De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée. La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois) (voir rubrique 5.1). *Mode d'administration* Voie orale. *Sujets âgés* Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec CYMBALTA à la posologie de 120 mg par jour pour les épisodes dépressifs majeurs, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Enfants et adolescents* L'utilisation de la duloxétine est déconseillée chez les enfants et les adolescents en raison de données de sécurité d'emploi et d'efficacité insuffisantes (voir rubrique 4.4). *Insuffisance hépatique* CYMBALTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clearance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). CYMBALTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3). *Arrêt du traitement* L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par CYMBALTA, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Association aux inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase non sélectifs, irréversibles (MAOI) (voir rubrique 4.5). Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine (voir rubrique 4.5). Insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4). L'instauration du traitement par CYMBALTA est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubriques 4.4 et 4.8). **4.8 Effets indésirables** Le tableau 1 présente les événements indésirables observés à partir des notifications spontanées et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 6828 patients, 4199 sous duloxétine et 2629 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxieux généralisé et les douleurs neuropathiques diabétiques. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par CYMBALTA ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et traités à s'estomper malgré la poursuite du traitement.

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

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

Tableau 1 : Evénements indésirables Estimation de fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée selon les données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

la dépression en rémission



Infections et infestations	Peu fréquent	Laryngite	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Bâillements
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique, Manifestations d'hypersensibilité		Peu fréquent	Gêne pharyngée, Epistaxis
Affections endocriniennes	Rare	Hypothyroïdie	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées (24,3 %), Sécheresse de la bouche (12,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Baisse de l'appétit		Fréquent	Constipation, Diarrhée, Vomissements, Dyspepsie, Flatulence
	Peu fréquent	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)		Peu fréquent	Gastro-entérite, Eructation, Gastrite
	Rare	Déshydratation, Hyponatrémie		Rare	Stomatite, Halitose, Emission de sang dans les selles
	Fréquence indéterminée	SIADH		Fréquence indéterminée	Hémorragie gastro-intestinale
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie, Agitation, Baisse de la libido, Anxiété, Orgasmes anormaux, Rêves anormaux	Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), Hépatite ¹ , Atteinte hépatique aiguë
	Peu fréquent	Troubles du sommeil, Bruxisme, Désorientation, Apathie		Fréquence indéterminée	Ictère, Insuffisance hépatique
	Rare	Manie, Hallucinations, Agressivité et colère ²	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Hypersudation, Eruption cutanée
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires ³ , Comportements suicidaires ³		Peu fréquent	Sueurs nocturnes, Urticaire, Dermatitis de contact, Sueurs froides, Réactions de photosensibilité, Augmentation de la tendance aux ecchymoses
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées (14,3 %), Somnolence (10,7 %), Sensations vertigineuses (10,2%)	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke, Syndrome de Stevens-Johnson
	Fréquent	Tremblements, Paresthésies		Fréquent	Douleurs musculo-squelettiques, Tension musculaire, Spasmes musculaires
	Peu fréquent	Myoclonies, Nervosité, Trouble de l'attention, Léthargie Dysgueusie, Dyskinésie, Syndrome des jambes sans repos, Sommeil de mauvaise qualité		Peu fréquent	Contractions musculaires
	Rare	Convulsions ⁴	Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Trismus
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique, Symptômes extrapyramidaux, Akathisie, Agitation psychomotrice		Peu fréquent	Rétention urinaire, Dysurie, Retard mictionnel, Nocturie, Polyurie, Baisse du débit urinaire
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue	Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Odeur anormale de l'urine
	Peu fréquent	Mydriase, Troubles visuels		Fréquent	Dysfonction érectile
	Rare	Glaucome	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Trouble de l'éjaculation, Ejaculation retardée, Dysfonctionnement sexuel, Hémorragie gynécologique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes ⁵		Rare	Symptômes ménopausiques
	Peu fréquent	Vertiges, Otitalgies		Fréquent	Fatigue, Douleur abdominale
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations	Investigations	Peu fréquent	Sensations anormales, Sensation de froid, Soif, Frissons, Malaise, Sensation de chaud, Trouble de la marche
	Peu fréquent	Tachycardie, Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire		Fréquence indéterminée	Douleur thoracique
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur		Fréquent	Perte de poids
	Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, Froideur des extrémités, Hypotension orthostatique ⁶ , Syncope ⁶		Peu fréquent	Prise de poids, augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK)
	Fréquence indéterminée	Hypertension, Crise hypertensive		Rare	Hypercholestérolémie

¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. ² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. ³ Voir rubrique 4.4. ⁴ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt. ⁵ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4). L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolus, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3 % plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel. L'intervalle QT - corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence clinique significative entre les groupes duloxétine et placebo. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients Gélule** : Hypromellose Succinate d'acétate d'hypromellose Saccharose Sucre en microbilles Talc Dioxyde de titane (E171) Triéthylcitrate **Coque de la gélule 30 mg** : Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Encre verte comestible Encre verte comestible : Oxyde de fer noir synthétique (E172) Oxyde de fer jaune synthétique (E172) Propylène glycol Shellac. **Coque de la gélule 60 mg** : Gélatine Laurylsulfate de sodium Dioxyde de titane (E171) Indigotine (E132) Oxyde de fer jaune (E172) Encre blanche comestible Encre blanche comestible : Dioxyde de titane (E171) Propylène glycol Shellac Povidone. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/04/296/001 EU/1/04/296/002 9. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **10. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT D'AUTORISATION** Date de la première autorisation : 17 décembre 2004 Date du dernier renouvellement : 24 juin 2009 **11. DATE DE REVISION DU TEXTE** : juillet 2009 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
 Arlette SEGHERS
 Marc ANSSEAU
 Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

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

Comité Scientifique :

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



PSYCHIATRICA BELGICA

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

SOMMAIRE

NEUROPLASTICITÉ, NEUROGENÈSE ET DÉPRESSION : CONSIDÉRATIONS CLINIQUES Eric Constant, William Pitchot, Michel Floris, Gabrielle Scantamburlo, Steven Huysse	3
APPROCHE CLINIQUE DE LA DÉPRESSION ASPECTS CLINIQUES DE LA DÉPRESSION EN TANT QUE MALADIE, INTÉRÊT D'ATTEINDRE LA RÉMISSION ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES Michel Floris, William Pitchot, Gabrielle Scantamburlo, Eric Constant, Steven Huysse	11
NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION William Pitchot, Gabrielle Scantamburlo, Eric Constant, Michel Floris, Steven Huysse	15
AN EXPERIMENT IN REMEDIATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA : EVALUATION OF THE COGPACK PROGRAM IN A FLEMISH SAMPLE Tim Bastiaens, Leen Gielen, Staf Joos, Kristof Vansteelandt, Luc Vercruysse, Joseph Peuskens, Marc De Hert	21
« RESTER EST PLUS IMPOSSIBLE QUE DE PARTIR » APPARTENANCES ET SÉPARATIONS DANS L'UNIVERS DE M. DURAS David Tordeurs, Pascal Janne, Michel Legrand(†), Christine Reynaert, Nicolas Zdanowicz, Jean-Paul Rousseaux	28

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 Bricgniot,
B-5002 Saint-Servais/Namur
ISSN : 0300-8967, dépôt légal dès parution

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

Illustration
de couverture : *Psyc Art*

35,45€ - 150 mg, 56,57€ - 300 mg (30 co.)
72,35€ - 150 mg, 122,48€ - 300 mg (90 co.)

Maintenant, également disponible en grands conditionnements' (3 x 30 tabs)

2008/CNS/25



Wellbutrin[®]
bupropion hydrochloride XR

L'unique inhibiteur de la recapture
de la noradrénaline et de la dopamine (NDRI)



DENOMINATION DU MÉDICAMENT WELLBUTRIN XR 150 mg, comprimé à libération modifiée - BE294226. WELLBUTRIN XR 300 mg, comprimé à libération modifiée - BE294235.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé contient 150 mg ou 300 mg de chlorhydrate de bupropion. Comprimé à 150 mg: Comprimé rond, de couleur blanc crème à jaune pâle, imprimé "GS5FV" à l'encre d'impression noire sur l'une des faces et rien sur l'autre face. Comprimé à 300 mg: Comprimé rond, de couleur blanc crème à jaune pâle, imprimé "GS5YZ" à l'encre d'impression noire sur l'une des faces et rien sur l'autre face. **Indications thérapeutiques** WELLBUTRIN XR est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. **Posologie et mode d'administration** Les comprimés de WELLBUTRIN XR doivent être avalés en entier et ne peuvent pas être écrasés ou mâchés. Ne pas écraser ou mâcher les comprimés car ceci peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris de convulsions. Les comprimés WELLBUTRIN XR peuvent être pris avec ou sans aliments. **Utilisation chez l'adulte** La dose de départ recommandée est de 150 mg, une fois par jour. Les études cliniques n'ont pas établi de dose optimale. Si aucune amélioration n'est observée après 4 semaines de traitement à la dose de 150 mg, la dose pourra être augmentée jusqu'à 300 mg, administrés une fois par jour. Il faut laisser un intervalle d'au moins 24 heures entre les prises. Le bupropion commence à agir 14 jours après le début du traitement. Comme c'est le cas pour tous les antidépresseurs, il est possible que l'effet antidépresseur complet de WELLBUTRIN XR ne se manifeste qu'après plusieurs semaines de traitement. Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois, pour s'assurer de l'absence de symptômes. L'insomnie est un événement indésirable très fréquent, souvent passager qui peut être réduit en évitant de prendre les comprimés à l'heure du coucher (à condition de respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre les prises). **Transfert de patients prenant des comprimés de WELLBUTRIN SR:** Lorsque l'on transfère un patient des comprimés de bupropion à libération prolongée administrés 2 fois par jour aux comprimés WELLBUTRIN XR, il faut administrer, si possible, la même dose journalière totale. **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent** WELLBUTRIN XR n'est pas indiqué chez l'enfant ou l'adolescent en dessous de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de WELLBUTRIN XR n'ont pas été démontrées chez des patients en dessous de 18 ans. **Utilisation chez le patient âgé** Les résultats d'efficacité chez la personne âgée sont équivoques. Lors d'une étude clinique, des patients âgés ont suivi le même schéma thérapeutique que les adultes (voir utilisation chez l'adulte). Une sensibilité plus importante chez certaines personnes âgées ne peut être exclue. **Utilisation chez l'insuffisant hépatique** WELLBUTRIN XR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Compte tenu d'une variabilité plus élevée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients en insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie recommandée chez ces patients est de 150 mg en une prise par jour. **Utilisation chez l'insuffisant rénal** Chez ces patients, la posologie recommandée est de 150 mg par jour en une prise car le bupropion et ses métabolites actifs peuvent s'accumuler davantage chez ce type de patients que chez des patients normaux. **Arrêt du traitement** Bien qu'aucune réaction (mesurée sous forme d'événement rapporté spontanément au lieu d'échelles de cotation) n'ait été observée à l'arrêt du traitement lors des essais cliniques sur le WELLBUTRIN XR, une période de réduction de la dose est envisageable. Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines. Un effet de rebond ou des réactions à l'arrêt du traitement ne peuvent donc être exclus. **Contre-indications** WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bupropion ou à l'un des excipients. WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients prenant d'autres médicaments contenant du bupropion car l'incidence des convulsions dépend de la dose. WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant des antécédents convulsifs. WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur du système nerveux central connue. WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients qui, à un moment quelconque du traitement, arrêtent brutalement la consommation d'alcool ou de médicaments dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et les produits apparentés). WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. WELLBUTRIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquées. L'utilisation simultanée de WELLBUTRIN XR et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'arrêt d'un IMAO irréversible et le début du traitement par WELLBUTRIN XR. Pour les IMAO réversibles, un intervalle de 24 heures suffit. **Effets indésirables** La liste ci-dessous apporte des informations sur les effets indésirables identifiés au cours de l'expérience clinique. Ceux-ci sont classés par catégorie de système ou d'organe et par incidence. La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rares ($< 1/10.000$). **Affections du système immunitaire** *Fréquents:* Réactions d'hypersensibilité, telles que urticaire. *Très rares:* Réactions d'hypersensibilité plus sévères, y compris angio-œdème, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. On a également rapporté des arthralgies, des myalgies et de la fièvre associées à une éruption cutanée ou à d'autres symptômes, ce qui suggère une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent mimer une maladie sérique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** *Fréquents:* Anorexie. *Peu fréquents:* Perte de poids. *Très rares:* Troubles de la glycémie. **Affections psychiatriques** *Très fréquents:* Insomnie (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). *Fréquents:* Agitation, anxiété. *Peu fréquents:* Dépression, confusion. *Très rares:* Agressivité, hostilité, irritabilité, agitation, hallucinations, rêves anormaux y compris cauchemars, dépersonnalisation, illusions, idées paranoïdes. *Fréquence inconnue:* Idées suicidaires et comportement suicidaire*** **Affections du système nerveux** *Très fréquents:* Céphalées. *Fréquents:* Tremblements, vertiges, modifications du goût. *Peu fréquents:* Difficultés de concentration. *Rares:* Convulsions (voir ci-dessous)** *Très rares:* Dystonie, ataxie, Parkinsonisme, troubles de coordination, troubles de mémoire, paresthésies, syncope. **Affections oculaires** *Fréquents:* Troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** *Fréquents:* Acouphènes. **Affections cardiaques** *Peu fréquents:* Tachycardie. *Très rares:* Palpitations. **Affections vasculaires** *Fréquents:* élévation de la tension artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices. *Très rares:* Vasodilatation, hypotension orthostatique. **Affections gastro-intestinales** *Très fréquents:* Sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux, y compris nausées et vomissements. *Fréquents:* Douleurs abdominales, constipation. **Affections hépatobiliaires.** *Très rares:* élévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané*** *Fréquents:* Rash, prurit, transpiration. *Très rares:* Erythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson, exacerbation d'un psoriasis. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** *Très rares:* Tics. **Affections du rein et des voies urinaires** *Très rares:* Fréquence urinaire et/ou rétention urinaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** *Fréquents:* Fièvre, douleur dans la poitrine, asthénie. * L'hypersensibilité peut se manifester sous la forme de réactions cutanées. Voir "Affections du système immunitaire" et "Affections de la peau et du tissu sous-cutané". ** L'incidence des convulsions est d'environ 0,1% (1/1.000). Ces crises sont principalement généralisées de type tonico-clonique pouvant, dans certains cas, entraîner une confusion ou des troubles de mémoire post-critiques. *** On a rapporté des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire au cours d'un traitement par le bupropion ou dans les suites immédiates de l'arrêt du traitement. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline s.a./n.v. - Rue du Tilleul 13 - 1332 Genval. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** soumis à prescription médicale. **Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit:** 1/9/2008 (RCP13).

 GlaxoSmithKline

Une NOUVELLE opportunité dans le traitement des épisodes de DEPRESSION MAJEURE

NEUROPLASTICITE, NEUROGENESE ET DEPRESSION : CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

NEUROPLASTICITY AND DEPRESSION : CLINICAL CONSIDERATIONS

Eric Constant¹, William Pitchot², Michel Floris³, Gabrielle Scantamburlo², Steven Huysse⁴

THE DISCOVERY OF POSSIBLE NEUROGENESIS IN ADULTHOOD CERTAINLY LED TO MANY CONSEQUENCES IN THE WAY WE UNDERSTAND THE PHYSIOPATHOLOGY OF MANY PSYCHIATRIC CONDITIONS, INCLUDING MAJOR DEPRESSION. THE TERM NEUROPLASTICITY REFERS TO THE STRUCTURAL AND/OR FUNCTIONAL MODIFICATIONS OF THE BRAIN IN ANSWER TO ENVIRONMENTAL STIMULI. ANOMALIES AT THE LEVEL OF THE NEUROTROPHIC FACTORS AS WELL AS AT THE LEVEL OF NEUROGENESIS SEEM INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF MAJOR DEPRESSION AND ANTIDEPRESSANT TREATMENTS SEEM TO HAVE A BENEFICIAL EFFECT AT THE LEVEL OF THESE ANOMALIES.

Mots-clés : neuroplasticité – neurogenèse – synaptogenèse – dépression majeure – facteurs neurotrophiques - hippocampe

Keywords : neuroplasticity – neurogenesis – synaptogenesis – major depression – neurotrophic factors - hippocampus

INTRODUCTION

Depuis ces dix dernières années, de nouveaux termes et concepts ont fait leur apparition dans la description des phénomènes neurobiologiques de la dépression. Le terme neuroplasticité correspond aux modifications de la structure et/ou du fonctionnement cérébral en réponse à l'expérience ou aux stimuli environnementaux. Cette neuroplasticité est rendue possible par la plasticité synaptique (le remodelage des synapses contribuant à renforcer certains circuits neuronaux) et la cytogénèse (la création de nouvelles cellules). Lorsque cette cytogénèse concerne les neurones, on parle de neurogenèse.

Contrairement aux idées préconçues et longtemps enseignées dans les facultés de médecine, nous savons actuellement qu'il est parfaitement possible de former de nouveaux neurones après notre naissance. Cette neurogenèse ou transformation d'une cellule souche en cellule à propriété neuronale peut survenir également à l'âge adulte mais dans des régions cibles (Kempermann, 2006) : dans la zone sous-granulaire du gyrus dentelé de l'hippocampe, dans la zone sous-ventriculaire du ventricule latéral et au niveau du bulbe olfactif. Cette neurogenèse du cerveau mature va être stimulée ou inhibée par de nombreux agents (Tableau I). Parmi les facteurs stimulants, on retrouve, outre un environnement riche, la stimulation sociale (Fowler *et al.*, 2002) et cognitive (Gould *et al.*, 1999), l'exercice physique (Van Praag *et al.*, 1999), les oestrogènes (Ormerod & Galea, 2001), les antidépresseurs (Malberg *et al.*, 2000) et potentiellement la psychothérapie (Scharfman & Hen, 2007). Parmi les facteurs inhibiteurs, citons l'âge (Kempermann, 2006), malgré

Tableau I

Facteurs stimulants et inhibiteurs de la neurogenèse du cerveau mature

Facteurs stimulants	Facteurs inhibiteurs
Environnement riche Stimulation sociale Antidépresseurs Psychothérapie - Stimulation cognitive Oestrogènes (effet bénéfique sur la cognition) Exercices physiques (malgré le stress qui lui est lié avec corticostérone ↑)	Age Suractivation des récepteurs NMDA Glucocorticoïdes Stress aigu et chronique (dès la naissance) Douleur aiguë et chronique

la persistance d'une neurogenèse très tard dans la vie, tous les phénomènes de stress qu'ils soient aigus ou chroniques et ce, dès les premières semaines de la vie (Tanapat *et al.*, 1998), la douleur aiguë et chronique (Duric & McCarson, 2005), avec une suractivation des récepteurs glutamatergiques NMDA et un excès de glucocorticoïdes (Cameron & Gould, 1994).

LES STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPORTANTES IMPLIQUÉES

– La régulation de l'humeur est largement dépendante de régions du système limbique. Parmi les régions cérébrales im-

¹ Psychiatre, chef de clinique associé, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Chargé de cours aux facultés de médecine et de psychologie, Université catholique de Louvain (UCL)

² Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Liège, Université de Liège

³ Clinique Notre-Dame, Tournai

⁴ Médecin généraliste, Medical Writing and Consultancy

pliquées, citons notamment : le cortex cingulaire, le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe.

- Le **Cortex cingulaire antérieur** semble particulièrement impliqué lorsqu'un effort est requis pour effectuer une tâche telle que l'apprentissage précoce et la résolution d'un problème. Il pourrait également intervenir dans des fonctions telles que la détection d'erreurs, l'anticipation de tâches, la motivation et la modulation de réponses émotionnelles ainsi que la conversion d'éléments nouveaux en souvenirs permanents. Il s'agit d'une véritable interface entre notre vie cognitive et émotionnelle.
- Le **Cortex préfrontal** (CPF) est subdivisé en plusieurs zones. Le **cortex dorsolatéral préfrontal** intervient dans les "fonctions exécutives" comme la mémoire de travail, la prise de décision, la planification et le jugement. L'hypoactivité de cette région dans le cadre de la dépression est associée au retard psychomoteur et à l'anhédonie ainsi qu'aux difficultés attentionnelles et exécutives des patients déprimés.
- Le **CPF ventromédian** (CPFVM) reçoit des informations sensorielles intégrées depuis le cortex orbito-frontal, de même que des informations ayant trait à la peur et à la récompense depuis l'amygdale, le lobe temporal médian et le noyau accumbens. Le CPFVM se projette vers l'hippocampe, le diencéphale et le tronc cérébral, où il régule les réponses autonomes et neuro-endocriniennes et la modulation de la douleur.
- Le **cortex orbito-frontal** joue un rôle dans la correction et l'inhibition des réponses inadaptées, persévératives et émotionnelles.
- L'**hippocampe** est important pour la formation, et le stockage à long terme, de souvenirs associatifs et épisodiques.. L'hippocampe a des connexions avec l'amygdale et le CPF, des régions qui sont plus directement impliquées dans la régulation émotionnelle.
- L'**amygdale** exerce divers rôles primaires dans la formation et le stockage de souvenirs liés à des événements émotionnels. L'amygdale intervient aussi dans la modulation de la consolidation de la mémoire.

LA TOXICITÉ DU STRESS SUR LA NEUROPLASTICITÉ

EFFET TOXIQUE POUR LES NEURONES

De nombreuses expériences ont été faites chez les animaux pour comprendre les effets du stress au niveau de la neurogenèse. Il suffit d'exposer un petit animal (musaraigne) à un stress aigu (visualisation d'un autre mâle inconnu pendant une heure) pour objectiver clairement une neurogenèse diminuée au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe (diminution de l'incorporation de bromodeoxyuridine BrdU : analogue de la thymidine, marqueur de la synthèse d'ADN) par excès d'activité glutamatergique NMDA liée au stress (Gould *et al.*, 1997). Si on

bloque cette activation glutamatergique NMDA par un antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergiques (MK-801), nous voyons une réaugmentation de la neurogenèse.

En ce qui concerne l'hippocampe, la neurogenèse n'est possible qu'au niveau du gyrus dentelé qui ne représente que 6% du volume de l'hippocampe !

Par conséquent, l'effet du stress peut entraîner une diminution de volume de l'hippocampe, non seulement par diminution de la neurogenèse au niveau du gyrus dentelé mais également par diminution du volume d'autres régions de l'hippocampe (CA1-4) de par :

- l'altération de la synaptogenèse et arborisation axonale et dendritique
- l'altération des cellules gliales.

La neurogenèse implique toutefois toute une cascade d'événements : prolifération, différenciation, survie à court et à long terme des neurones nouvellement formés. Où se situe l'impact du stress sur cette cascade ? Une étude récente (Thomas *et al.*, 2007) suggère que le stress psychosocial aigu induit chez l'animal de laboratoire diminue à la fois la survie des neurones nouvellement formés à court et à long terme sans toutefois diminuer le nombre de neurones nouvellement formés ! L'action toxique se situerait donc davantage au niveau de la survie que de la formation de nouveaux neurones. Un état d'équilibre semble donc exister entre la naissance cellulaire et la mort cellulaire, et les stimuli environnementaux comme le stress peuvent altérer cette balance, conduisant à la rupture de cette homéostasie au niveau de l'hippocampe (Lenington *et al.*, 2003).

EFFET TOXIQUE POUR LES ASTROCYTES

L'effet toxique du stress ne se manifeste pas seulement au niveau des neurones mais également au niveau des astrocytes. Le rôle de ces derniers dans le fonctionnement du système nerveux central a été pendant trop longtemps largement sous-estimé (Fields & Stevens-Graham, 2002). Or il apparaît que l'effet du stress se manifeste également au niveau de la plasticité astrogliale hippocampique (Czéh, 2006). Ainsi comme c'était le cas au niveau de la neurogenèse hippocampique, le stress chronique diminue la production d'astrocytes au niveau hippocampique (figure 1) et cette diminution peut également être prévenue par l'administration d'un antidépresseur (fluoxétine). Toutefois, la seule administration de fluoxétine (sans l'effet du stress) ne stimule pas la production d'astrocytes.

La diminution du nombre d'astrocytes due au stress va avoir des conséquences sur les relations neurones-glie et sur la communication entre neurones. En effet, les astrocytes régulent la synaptogenèse et contrôlent la production des neurones. Une diminution en astrocytes va entraîner une augmentation de glutamate dans la fente synaptique et des conséquences cytotoxiques. Les astrocytes synthétisent une série de facteurs neurotrophiques (*brain derived neurotrophic factor* BDNF, *glial-derived neurotrophic factor* GDNF, *nerve growth factor* NGF, ainsi que

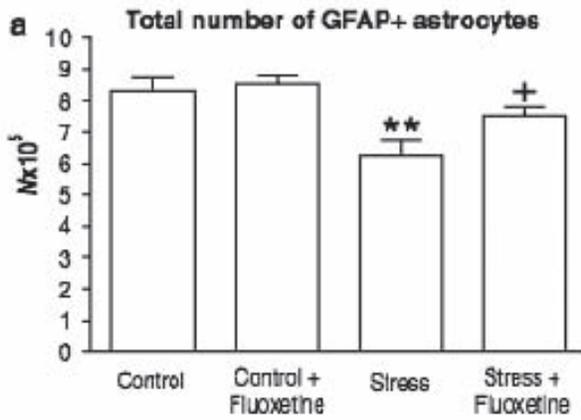


Figure 1. Diminution de la production d'astrocytes au niveau de l'hippocampe sous l'effet du stress ; cela est réversible par l'administration de fluoxétine.

des neurotrophines) qui influencent la croissance neuronale, la maintenance, et la plasticité.

LA DÉPRESSION MAJEURE ET LA NEUROPLASTICITÉ

DÉPRESSION ET VOLUME DE STRUCTURES CÉRÉBRALES

Notons tout d'abord que la dépression peut être associée à une atteinte de la structure et du fonctionnement d'un réseau de

structures cérébrales impliquant le cortex préfrontal (dorsolatéral, médian et orbitofrontal), le cingulum et cortex paracingulaire, l'amygdale et l'hippocampe (Manji *et al.*, 2003) Ainsi, de nombreuses modifications de la structure cérébrale ont été rapportées chez les patients souffrant de dépression majeure :

- au niveau de l'hippocampe (figure 2) : diminution de volume (Campbell *et al.* 2004), diminution de la taille neuronale, diminution de la densité gliale,
- au niveau du cortex préfrontal : diminution de volume (Campbell *et al.*, 2004), diminution de la taille et densité neuronale, diminution de la densité gliale (Manji *et al.*, 2001)
- au niveau de l'amygdale : diminution ou augmentation de volume, diminution de la densité gliale,
- au niveau des ganglions de la base : augmentation de volume (Manji *et al.*, 2001),
- au niveau de l'hypothalamus : augmentation du nombre de cellules en rapport les symptômes neurovégétatifs.

Il est intéressant de noter que le cortex préfrontal et le cingulum antérieur sont intimement connectés à l'hippocampe, suggérant une possible déafférentation des neurones du cortex préfrontal en conséquence à l'atrophie des neurones hippocampiques.

Nous devons rester très prudents toutefois quant à l'interprétation de ces observations de modifications de volume. Plusieurs paramètres peuvent entrer en jeu et restent controversés pour expliquer ces modifications de volume: marqueur trait de vulnérabilité ? trouble acquis par la neurotoxicité due au stress et à la dépression ? De plus, ces modifications de volume, en particulier au niveau de l'hippocampe, ne sont pas observées chez

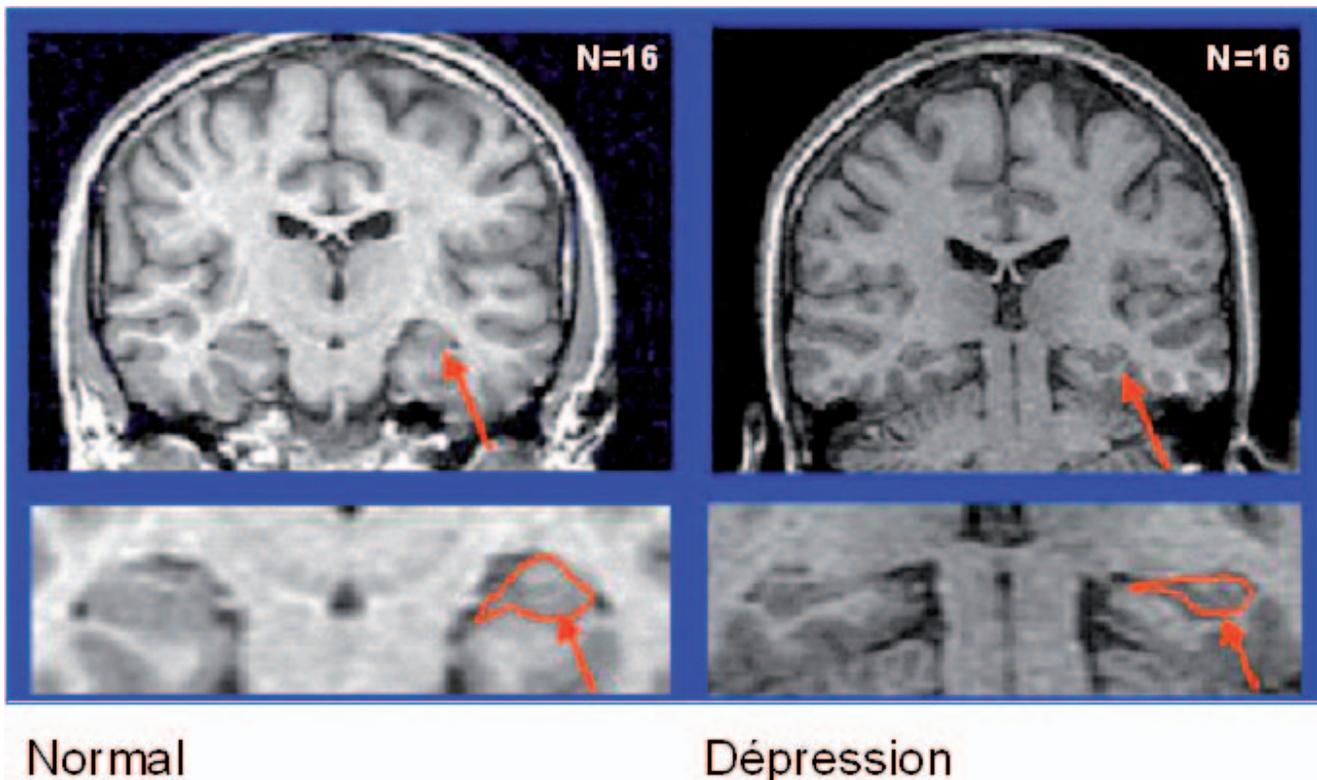


Figure 2. Hippocampe d'un sujet témoin (taille normale) et d'un patient déprimé (taille diminuée) d'après Bremner *et al.*, 2000.

tous les patients déprimés ! (Keller *et al.*, 2008 ; van Eijndhoven *et al.*, 2008). Il semble toutefois que l'hypothèse dite neurotoxique de la dépression tienne la route. Ainsi, en ce qui concerne l'hippocampe, certains auteurs (Sheline *et al.*, 2003) ont mis en évidence une relation inversement proportionnelle entre le volume hippocampique total et la durée de la dépression non traitée ; c'est-à-dire qu'au plus le patient déprimé passait de jours et mois en dépression non traitée, plus grande était la diminution de volume de l'hippocampe (Figure 3). D'autres auteurs observent qu'un volume de l'hippocampe réduit est un facteur de mauvais pronostic de réponse au traitement antidépresseur (Frodl *et al.*, 2008). Par ailleurs, il n'est pas exclu qu'un plus petit volume de l'hippocampe puisse être un facteur de risque de développer une dépression ! En effet, une étude intéressante (Frodl *et al.*, 2007) a mis en évidence que les individus déprimés ou non, porteur du polymorphisme *Val66Met* pour le BDNF avaient des hippocampes de taille réduite. Selon les auteurs, cela pourrait signer une vulnérabilité à la survenue d'affections comme la dépression majeure de par le fonctionnement hippocampique altéré. Les porteurs de ce polymorphisme pourraient développer une plasticité cellulaire et synaptique diminuée durant le développement.

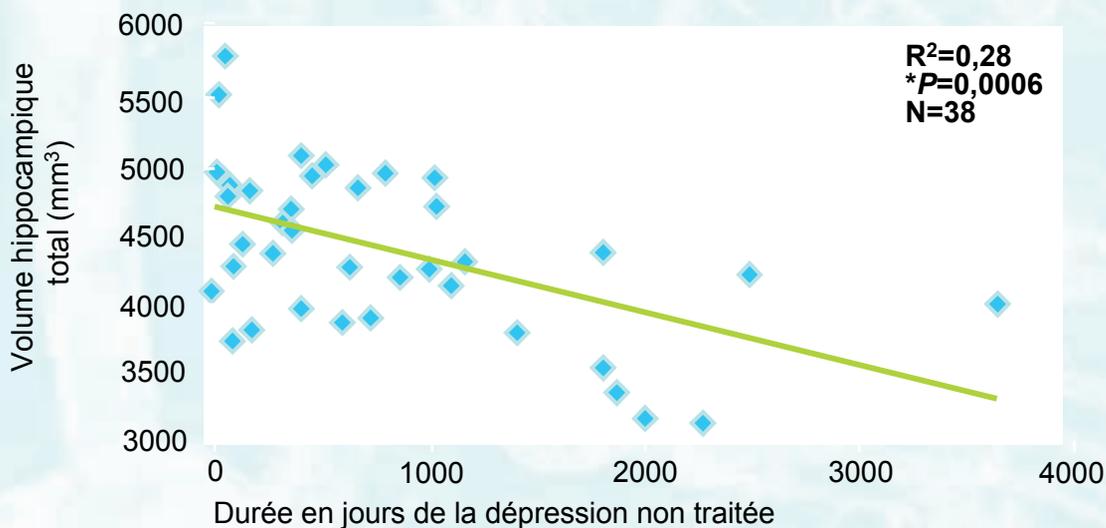
En ce qui concerne le volume de l'amygdale, là aussi les données restent controversées. Si certains auteurs semblaient plaider

pour une augmentation du volume de l'amygdale comme marqueur de l'état dépressif (réversible après traitement antidépresseur) (van Eijndhoven *et al.*, 2008), d'autres auteurs observaient une diminution cette fois du volume de l'amygdale chez les patients déprimés avec caractéristiques psychotiques par rapport aux sujets contrôles et aux déprimés sans caractéristiques psychotiques (Keller *et al.*, 2008). Enfin, une récente méta-analyse (Hamilton *et al.*, 2008) sur la question conclut en une diminution du volume de l'amygdale chez les patients déprimés sans traitement antidépresseur et en une augmentation de son volume par rapport aux sujets contrôles chez les patients déprimés traités aux antidépresseurs. Selon les auteurs, ces données confortent l'hypothèse neurotoxique de la dépression et l'effet neurotrophique des antidépresseurs. Ces changements dans la structure de l'amygdale pourraient expliquer les symptômes anxieux fréquemment associés à l'humeur déprimée.

Selon l'hypothèse neurotoxique de la dépression, il y aurait une altération des processus de neuroplasticité chez les déprimés qui se traduirait par des diminutions de volume des structures cérébrales décrites. En particulier, la diminution du volume de l'hippocampe serait corrélée à la durée de la dépression comme nous l'avons vu, et empirée en cas de récurrence des épisodes dépressifs. Elle serait la conséquence d'une diminution de

Corrélation entre le volume hippocampique et la durée de la dépression non traitée*

38 patientes ambulatoires présentant une dépression récurrente en rémission



* Relation inversement proportionnelle significative entre le volume hippocampique total et la durée de la dépression non traitée.

Sheline YI, et al. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-1518.

la neurogenèse au niveau du gyrus dentelé de l'hippocampe (Gould & Tanapat, 1997) et associée à une atrophie des dendrites la région CA3 de l'hippocampe (Magarinos *et al.*, 1996).

DÉPRESSION ET BDNF

Contrairement à ce que son nom indique, le BDNF est une protéine qui est exprimée dans la plupart des tissus du corps à des taux relativement élevés (Lommatsch *et al.*, 2005). Le BDNF dans le sang peut provenir d'un nombre élevé de tissus périphériques, mais aussi du cerveau. Au niveau du sang, le BDNF est stocké d'une manière importante dans les plaquettes sanguines. Au niveau du cerveau cette fois, cette protéine est particulièrement abondante au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral (Altar, 1999). Les facteurs de stress peuvent diminuer l'expression de BDNF au niveau de régions limbiques chez le rongeur (Duman & Monteggia, 2006). Des études futures devront déterminer si la réduction du BDNF sérique résulte de taux diminués de BDNF dans le cerveau, dans les tissus périphériques ou les deux.

Sous l'effet du stress, il y a une diminution de la sécrétion d'un facteur neurotrophique, le BDNF au niveau de l'hippocampe. Or ce BDNF joue un rôle important dans la plasticité synaptique mais également dans la sécrétion de neurotransmetteurs (glutamate, GABA, dopamine, sérotonine) (Goggi *et al.*, 2002). Le BDNF peut donc jouer un rôle non seulement à court terme, mais également à long terme pour promouvoir un support neurotrophique et neurochimique au niveau de réseaux neurologiques stratégiques.

Une étude particulièrement intéressante (Kaufman *et al.*, 2006) a mis en évidence une triple interaction entre le génotype pour le BDNF, le génotype pour le transporteur à la sérotonine 5-HTTLPR et une histoire de maltraitance dans l'enfance quant à la prédiction de dépression. Les enfants porteurs de l'allèle *met* pour le gène du BDNF et des deux allèles courts (*ss*) pour le transporteur à la sérotonine avaient les scores de dépression les plus élevés mais seulement s'ils avaient été victimes de maltraitance dans l'enfance. De manière intéressante, chez ces derniers, la qualité de la relation de l'enfant avec son support social primaire pouvait modérer ce risque de dépression bien qu'étant vulnérables d'un point de vue génotypique. Ceci est encourageant d'un point de vue de la résilience et cela montre clairement qu'un risque génétique peut être amélioré par des facteurs environnementaux, éducatifs, psychothérapeutiques favorables. Ceci suggère que les séquelles négatives associées à des facteurs traumatiques précoces ne sont pas inévitables. La mise en place de supports positifs est capable de promouvoir la résilience chez les enfants maltraités, même dans le contexte de génotypes qui exposent ces enfants à un devenir défavorable ! Nous sommes loin d'une génétique « désobjectivante », « déshumanisante », ou encore vécue comme une fatalité...

Une méta-analyse récente (Sen *et al.*, 2008) a clairement mis en évidence des taux diminués de BDNF sériques chez les patients souffrant de dépression majeure avec une réaugmentation de ces taux sériques après administration d'un traitement antidépresseur.

D'aucun pourrait crier victoire et y voir là un « biomarqueur » de la dépression. Il convient toutefois de mettre un bémol et ce, pour plusieurs raisons.

La première raison est un manque de spécificité. En effet, à côté de ce qui est observé dans la dépression majeure, une diminution des taux sériques de BDNF peut s'observer dans d'autres affections, comme la schizophrénie (Ikeda *et al.*, 2008), le trouble bipolaire (Machado-Vieira *et al.*, 2007), les troubles alimentaires comme l'anorexie mentale et la boulimie (Nakazato *et al.*, 2003), la maladie de Huntington (Ciammola *et al.*, 2007), maladie d'Alzheimer (Yasutake *et al.*, 2006), l'autisme (Hashimoto *et al.*, 2006), mais aussi les infections respiratoires basses (Lommatsch *et al.*, 2007), le diabète de type II (Krabbe *et al.*, 2007). Cette diminution de BDNF sérique pourrait donc nous renseigner sur des mécanismes pathophysiologiques communs partagés par plusieurs affections. Cela pourrait également éclairer sur les taux élevés de comorbidités pour beaucoup de ces affections.

Deuxièmement, le fait que les taux sériques de BDNF augmentent après le traitement antidépresseur pourrait inciter d'aucun à penser que s'il y a une relation entre l'augmentation des taux sériques de BDNF et la réponse clinique au traitement antidépresseur, cela pourrait constituer un outil intéressant pour éventuellement prédire la réponse au traitement. Malheureusement, les choses sont plus compliquées et il est important de reconnaître que les taux plasmatiques et sériques de BDNF sont corrélés à toute une série d'événements et d'activités comme la prise de nourriture (Stanek *et al.*, 2008) et l'exercice physique (Tang *et al.*, 2008), susceptibles de compliquer l'interprétation de ces données et de limiter l'utilité de cet outil en pratique clinique courante.

Troisièmement, la question de la signification réelle de l'augmentation des taux sériques de BDNF et de sa répercussion sur le tissu cérébral reste controversée. Bien que la barrière hémato-encéphalique empêche le passage de la plupart des protéines, il y a maintenant de toute évidence un transport actif pour toute une série de facteurs de régulations, comme les facteurs de croissance périphériques (Kastin *et al.*, 1999). En ce qui concerne le BDNF, les données restent controversées et de futures études devront déterminer si un transport actif vers le cerveau a lieu. Cependant, une étude récente a montré que l'administration périphérique de BDNF produisait à la fois des effets cellulaires dans le cerveau et des modifications comportementales (Schmidt & Duman, non encore publié, d'après Sen *et al.*, 2008). L'infusion de BDNF sur une période de deux semaines augmentait la neurogenèse dans l'hippocampe adulte et produisait des effets anxiolytiques et antidépresseurs dans un modèle animal. Il est possible que les effets de l'infusion périphérique de BDNF résultent d'actions directes de BDNF transporté dans le cerveau ou d'actions indirectes de BDNF sur des tissus périphériques, résultant de la libération d'autres facteurs transportés dans le cerveau (comme le *insulin-like growth factor IGF-1*, pour lequel un transport actif dans le cerveau est prouvé), ou même de ses effets métaboliques. Quel qu'en soit le mécanisme exact, ces études préliminaires montrent que le

BDNF dans le sang est capable de produire des actions centrales à la fois au niveau cellulaire et comportemental dans les modèles animaux !

L'ACTION DES ANTIDÉPRESSEURS

Il est communément admis de nos jours que les antidépresseurs ont, quant à eux, un effet neurotrophique, en réaugmentant le taux de BDNF et en restimulant la neurogenèse mais uniquement, s'ils sont administrés sous un mode chronique (Duman, 2000) ! Cela est valable pour tout antidépresseur quelque soit sa classe psychopharmacologique mais aussi pour l'électroconvulsiothérapie (Nibuya *et al.*, 1996). Le délai de plusieurs semaines après l'administration de l'antidépresseur avant d'obtenir une réponse sur le plan clinique correspond au temps nécessaire pour la maturation et l'intégration de nouveaux neurones. Mais il y a plus... Cette stimulation de la neurogenèse est nécessaire à l'obtention de l'action antidépressive. Si on bloque la neurogenèse (chimiquement, par exemple), l'administration de l'antidépresseur n'aurait plus d'efficacité sur le plan clinique !

Ainsi, l'augmentation de la neurogenèse hippocampique est nécessaire à l'action antidépressive (Santarelli *et al.*, 2003). Cette stimulation de la neurogenèse au niveau de l'hippocampe et l'action neurotrophique peuvent participer à un retour à la normale du volume de l'hippocampe après administration du traitement antidépresseur (Czeh *et al.*, 2001). Cependant, tous les auteurs ne sont pas d'accord avec cette vision des choses. Une étude récente (Reif *et al.*, 2006) effectuée sur des cerveaux humains post-mortem de patients ayant souffert de dépression unipolaire n'a montré aucune augmentation de la neurogenèse chez les patients déprimés traités aux antidépresseurs. Selon les auteurs, cela plaide contre l'idée que la stimulation de la neurogenèse soit requise pour que le traitement antidépresseur soit efficace ! A la réserve près que les antidépresseurs prescrits n'étaient pas pris comme il l'aurait fallu... Par ailleurs, nombreuses sont les molécules qui peuvent stimuler la neurogenèse : au côté des antidépresseurs, citons les stabilisateurs de l'humeur (lithium, acide valproïque), certains anesthésiques (kétamine), molécules à action cognitive (galantamine, mémantine), l'œstradiol et d'autres molécules encore (statines, sildenafil) (Scharfman & Hen, 2007).

CONCLUSIONS

Les découvertes récentes concernant la neurobiologie et les mécanismes physiopathologiques de la dépression sont nombreuses et variées. Elles s'appuient notamment sur les techniques d'imagerie médicale et des développements de la génétique. Si des anomalies au niveau de la neuroplasticité semblent impliquées dans la genèse de la dépression et l'effet des antidépresseurs sur cette neuroplasticité semble bien démontré, il n'en reste pas moins que de très nombreuses questions restent ouvertes et sujettes à controverse.

RÉSUMÉ

La découverte de la neurogenèse possible à l'âge adulte a certainement conduit à de nombreuses conséquences dans la manière de comprendre la physiopathologie de nombreuses affections psychiatriques, dont la dépression majeure. Le terme neuroplasticité renvoie aux modifications de la structure et/ou du fonctionnement du cerveau en réponse aux stimuli environnementaux. Des anomalies tant au niveau des facteurs neurotrophiques que de la neurogenèse semblent impliquées dans la genèse de la dépression majeure et les traitements antidépresseurs administrés semblent avoir un effet bénéfique au niveau de ces anomalies.

SAMENVATTING

De ontdekking van de mogelijkheid tot neurogenese op volwassen leeftijd heeft zeker geleid tot talrijke gevolgen voor de manier waarop we de fysiopathologie van psychiatrische aandoeningen waaronder depressie begrijpen. De term neuroplasticiteit verwijst naar de veranderingen van de structuur en/of de werking van de hersenen in antwoord op prikkels uit de omgeving. Afwijkingen zowel op het niveau van de neurotrofische factoren als op het niveau van neurogenese lijken betrokken bij het ontstaan van depressie, en antidepressiva lijken een heilzaam effect te hebben ter hoogte van deze afwijkingen.

RÉFÉRENCES

- Altar C.A.** Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci.* 20 : 59-61 (1999).
- Cameron H.A., Gould E.** Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61 : 203-209 (1994).
- Campbell S., Marriott M., Nahmias C., MacQueen G.M.** *Am J Psychiatry*, 161(4) : 598-607 (2004).
- Ciammola A., Sassone J., Cannella M., Calza S., Poletti B., Frati L, Squitieri F., Silani V.** Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington 's disease patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr. Genet* 144 : 574-577 (2007).
- Czéh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M., Bartolomucci A., Fuchs E.** Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 12796-12801 (2001).
- Czéh B., Simon M., Schmelting B., Hiemke C., Fuchs E.** Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 1616-1626 (2006).
- Duman R.S.** cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J. Neurosci.* 20 : 4030-4036 (2000).
- Duman R.S., Monteggia L.M.** A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59 : 1116-1127 (2006)
- Duric V, McCarson KE.** Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neuroscience*, 133(4): 999-1006 (2005).
- Fields R.D., Stevens-Graham B.** New insights into neuron-glia communication. *Science*, 298 : 556-562 (2002).
- Fowler C.D., Liu Y., Ouimet C., Wang Z.** The effects of social environment on adult neurogenesis in the female prairie vole. *J. Neurobiol.* 151 : 115-128 (2002).
- Frodl T., Jäger M., Smajstrlova I., Born C., Bottlender R., Palladino T., Reiser M., Möller H.J., Meisenzahl E.M.** Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression : a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatry Neurosci.* 33(5) : 423-30 (2008).
- Frodl T., Schüle C., Schmitt G., Born C., Baghai T., Zill P., Bottlender R., Rupprecht R., Bondy B., Reiser M., Möller H.J., Meisenzahl E.M.** Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 410-416 (2007).
- Goggi J., Pullar I.A., Carney S.L., Bradford H.F.** Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. *Brain Res.* 941 :34-42 (2002).
- Gould E., Tanapat P.** Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 80 : 427-436 (1997).
- Gould E., McEwen B.S., Tanapat P., Galea L.A.M., Fuchs E.** Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J. Neurosci.* 17(7) : 2492-2498 (1997).
- Gould E., McEwen B.S., Tanapat P., Reeves A., Shors T.J.** Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci.* 2, 260-265 (1999).
- Hamilton J.P., Siemer M., Gotlib I.H.** Amygdala volume in major depressive disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13(11) : 993-1000 (2008).
- Hashimoto K., Iwata Y., Nakamura K., Tsujii M., Tsuchiya K.J., Sekine Y. Suzuki K., Minabe Y., Takei N., Iyo M., Mori N.** Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 : 1529-1531 (2006).
- Ikeda Y., Yahata N., Nagano M., Toyota T., Yoshikawa T., Okubo Y., Suzuki H.** Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophren Res.* 101 : 58-66 (2008).
- Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., Banks W.A.** Peptides crossing the blood-brain barrier : some unusual observations. *Brain Res* 848 : 96-100 (1999).
- Kaufman J., Bao-Zhu Y., Douglas-Palumberi H., Grasso D., Lipschitz D., Houshyar S., Krystal J.H., Gelernter J.** Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene of depression in children. *Biol Psychiatry* 59 : 673-680 (2006).
- Keller J., Shen L., Gomez R.G., Garrett A., Solvason H.B., Reiss A., Schatzberg A.F.** Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 165(7) : 872-80 (2008).
- Kempermann G.** *Adult Neurogenesis : Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain.* Oxford Univ. Press, New York, (2006).
- Krabbe K.S. Lielsen A.R. Krogh-Madsen R., Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C., Fischer C.P, Lindegaard B., Petersen A.M., Taudorf S., Secher N.H., Pilegaard H., Bruunsgaard H., Pedersen B.K.** Brain-derived neurotrophic factor-(BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50 : 431-438 (2007).
- Lenington J.B., Yang Z., Conover J.C.** Neural stem cells and the regulation of adult neurogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 1 : 99 (2003).
- Lommatzsch M., Quarcio D., Schulte-Herbruggen O., Weber H., Virchow J.C., Renz H., Braun A.** Neurotrophins in murine viscera : a dynamic pattern from birth to adulthood. *Int J Dev Neurosci.* 23 :495-500 (2005).
- Lommatzsch M., Niewerth A., Klotz J., Schulte-Herbruggen O., Zingler C., Schuff-Werner P, Virchow J.C.** Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med* 101 : 1493-1499 (2007).
- Machado-Vieira R., Dietrich M.O., Leke R., Cereser V.H. Zanatto V., Kapczinski F, Souza D.O., Portela L.V., Gentil V.** Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry*, 61 : 142-144 (2007).
- Magarinos A., McEwen B.S., Flügge G., Fuchs E.** Chronic psychosocial stress causes dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J. Neurosci.* 16 : 3534-3540 (1996).
- Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S.** Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20 : 9104-9110 (2000).
- Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S.** The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.*, 7(5) : 541-7 (2001).
- Manji H.K., Quiroz J.A., Sporn J., Payne J.L., Denicoff K.A., Gray N., Zarate Jr.C.A., Charney D.S.** Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry*, 15(53) : 707-742 (2003).
- Nakazato M., Hashimoto K., Shimizu E., Kumakiri C., Koizumi H., Okamura N., Mitsumori M., Komatsu N., Iyo M.** Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry* 54 : 485-90 (2003)
- Nibuya M., Nestler E.J., Duman R.S.** Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J. Neurosci.* 16 : 2365-2372 (1996).
- Ormerod B.K., Galea L.A.M.** Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles : a possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience*, 102 : 369-379 (2001).
- Reif A., Fritzen S., Finger M., Strobel A., Lauer M., Schmitt A., Lesch K.P.** Neural cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry*, 11 : 514-522 (2006).

- Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R.** Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301 : 805-809 (2003).
- Scharfman H.E., Hen R.** Is more neurogenesis always better ? *Science*, 315 : 336-338 (2007).
- Sen S., Duman R., Sanacora G.** Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications : meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64 : 527-532 (2008).
- Sheline Y.L., Gado M.H., Kraemer H.C.** Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160(8) : 1516-8 (2003).
- Stanek K., Gunstad J., Leahey T., Glickman E., Alexander T., Spitznagel M.B., Juvancic Heltzel J., Murray L.** Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with reduced appetite in healthy older adults. *J Nutr Health Aging* 12 :183-185 (2008).
- Tanapat P., Hastings N.B., Rydel T.A., Galea L.A., Gould E.** Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J. Comp. Neurol.* 437, 496-504 (2001).
- Tang S.W., Chu E., Hui T., Helmeste D., Law C.** Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci. Lett.* 431 :62-65 (2008).
- Thomas R.M., Hotsenpiller G., Peterson D.A.** Acute psychosocial stress induces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *J. Neurosci.* 27 : 2734-2743 (2007).
- Van Eijndhoven P., van Wingen G., van Oijen K., Rijpkema M., Goraj B., Jan Verkes R., Oude Voshaar R., Fernandez G., Buitelaar J., Tendolkar I.** Dmygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry*, Nov 22 (2008).
- Van Praag H., Christie B.R., Sejnowski T.J., Gage F.H.** Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 : 1327-1431 (1999).
- Yasutake C., Kuroda K., Yanagawa T., Okumura T., Yoneda H.** Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1 beta levels in dementia patients : comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256 : 402-406 (2006)

APPROCHE CLINIQUE DE LA DÉPRESSION

ASPECTS CLINIQUES DE LA DÉPRESSION EN TANT QUE MALADIE, INTÉRÊT D'ATTEINDRE LA RÉMISSION ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Michel Floris, William Pitchot, Gabrielle Scantamburlo, Eric Constant, Steven Huysse

MAJOR DEPRESSION SEEMS TO BE AN EVOLVING AND CHRONIC DISEASE, WITH SYSTEMIC CONSEQUENCES PARTLY UNRAVELING VIA THE CHANGES AT THE LEVEL OF THE HPA AXIS. BESIDES THE EMOTIONAL, COGNITIVE AND BEHAVIOURAL SYMPTOMS, THE ASSOCIATED SOMATIC SYMPTOMS SEEM TO PLAY AN IMPORTANT YET UNDERESTIMATED ROLE IN DISEASE PROGNOSIS AND THERAPEUTIC ATTITUDE. OBTAINING FULL REMISSION WITHOUT RESIDUAL SYMPTOMATOLOGY IS AN IMPORTANT AND VITAL GOAL AS IS THE NEED TO MAKE THE MOST EFFECTIVE THERAPEUTIC CHOICE AT THE VERY OUTSET OF TREATMENT.

Key-words : Major depression – Remission – HPA axis – Somatic symptoms.

NOTION DE « MALADIE DÉPRESSIVE »

Il paraît actuellement évident de parler plutôt de **maladie dépressive** que de simple état dépressif, dans la mesure où, d'une part nous nous trouvons en présence d'une **pathologie évolutive avec une tendance nette à la chronification** et où, d'autre part nous pouvons constater des **intrications cliniques** débordant le registre des troubles purs de l'humeur tels que par exemple les risques accrus de complications cardiovasculaires, métaboliques (diabète, athéromatose), immunitaires ou autres.

EVOLUTIVITÉ ET CHRONIFICATION

Il s'agit en effet clairement d'une **pathologie évolutive** dans la mesure où, comme nous le confirme l'hypothèse du « kindling », lorsque le nombre d'épisodes dépressifs augmente, le risque de survenue de nouveaux épisodes se voit plus corrélé au nombre d'épisodes antérieurs qu'aux événements stressants de la vie quotidienne (Kendler *et al.*, 2000).

Emil Kraepelin avait d'ailleurs déjà affirmé, suite à ses observations cliniques et sans doute sans en comprendre le fondement en 1921, que les facteurs de stress psychosociaux jouent un rôle plus important dans l'épisode initial que dans les épisodes ultérieurs.

Est-ce un abaissement du seuil d'impact nécessaire des événements stressants de la vie quotidienne ou un accroissement de la dysrégulation neuroendocrinienne associée à la maladie dépressive qui en constitue l'élément physiopathologique prépondérant ?

Nous nous en référons aux données récentes détaillées ci-avant concernant cette problématique. En effet, il semble actuellement devoir être acquis que les perturbations de l'axe hypotha-

lamo-hypophyso-surrénalien engendrées par les dysrégulations tant de l'hippocampe qui voit son volume se réduire, que de l'amygdale qui voit son activité s'accroître sous l'effet des inputs excitatoires excessifs liés au stress et provenant du cortex pré-frontal, constituent un des mécanismes physiopathologiques principaux de la maladie dépressive de par, entre autres, les altérations de la neurogenèse et de la gliogenèse et donc de la neuroplasticité cérébrale qu'elles engendrent.

Pour plus ample informé, nous renvoyons le lecteur aux articles récemment publiés dans la même revue par les professeurs Pitchot et Constant.

MALADIE SYSTÉMIQUE

Cet état de fait devrait nous permettre d'envisager la maladie dépressive comme étant finalement plus une **maladie systémique** qu'un trouble isolé.

Le trouble dépressif majeur peut avoir des conséquences systémiques :

- L'hypothalamus stimule l'hypophyse à libérer une quantité excessive d'ACTH, ce qui active les glandes surrénales de façon continue.
- Les glandes surrénales libèrent des quantités excessives de catécholamines et de cortisol.
- L'augmentation des catécholamines peut entraîner une ischémie myocardique, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et peut contribuer à la survenue d'arythmies ventriculaires.
- Une augmentation des catécholamines entraîne une activation des plaquettes ; une augmentation des cytokines et des

interleukines peut également favoriser l'apparition de l'athérosclérose et éventuellement de l'hypertension.

- Le cortisol est un antagoniste de l'insuline et favorise la dyslipidémie, le diabète de type 2 et l'obésité; les augmentations des taux de cortisol inhibent également le système immunitaire.

Cet enchaînement physiopathologique vient confirmer et permet de mieux comprendre l'importante comorbidité associée à la dépression, tels que les risques cardiovasculaires accrus, le diabète associé et son évolution dépendante de celle de la dépression, les complications infectieuses et autres ...

RÔLE ET IMPORTANCE DES SYMPTÔMES SOMATIQUES (DOULOUREUX)

Les grands groupes de symptômes propres à la dépression sont non seulement ceux des affects psycho-émotionnels, de la cognition et des modifications comportementales, mais aussi celui des **symptômes somatiques**.

- De plus, Demyttenaere *et al.* (2006) ont démontré que dans l'évaluation de l'amélioration globale de la dépression par le médecin, n'entraient en ligne de compte que les symptômes dépressifs psycho-émotionnels purs, alors que le patient, lui, tient également compte des modifications intervenant au niveau des *symptômes somatiques*, entre autres douloureux.

Par ailleurs, Ohayon *et al.* (2003) avaient déjà démontré l'importance de ces symptômes somatiques douloureux chroniques, qui inflationnent la durée moyenne de l'épisode dépressif de 13,3 à 19 mois et réduisent de 44 à 33% le nombre de patients cherchant spontanément une aide de manière proactive, ceci après 297 jours plutôt que 146 jours en moyenne.

Rappelons enfin que la prévalence des symptômes douloureux associés à la dépression est de (en moyenne) 65%, qu'il s'agisse de céphalalgies, lombalgies, cervicalgies, arthralgies, douleurs abdominales, pelviennes ou thoraciques ... (Bair *et al.*, 2003).

La présence de phénomènes douloureux apparaît aussi prédire une durée de traitement plus longue avant d'atteindre la rémission (Karp *et al.*, 2005) et réduit aussi de 47 à 9% la chance d'obtenir une rémission chez le patient dépressif (Geerlings *et al.*, 2002).

Pintor (2003), quant à lui, a constaté dans une étude de suivi à 2 ans que le pourcentage de patients qui rechutent est 4,5 X plus élevé chez les patients non en rémission que ceux qui le sont (67,6 pour 15,2%).

Par ailleurs, Judd *et al.* (1998) avaient bien démontré, dans leur étude prospective menée durant 500 semaines et portant sur la rechute dépressive, que si le nombre d'épisodes présentés par le patient invalide le pronostic, la présence de symptômes résiduels l'invalide plus encore.

De longue date, Paykel *et al.* (1995) nous avaient appris que le taux de rechute à 12 mois chez les patients avec des symptômes résiduels était de 50% après un épisode, 70% après deux épisodes et 90% après trois épisodes.

Il est clair que les symptômes résiduels sont des prédicteurs puissants de rechute et les taux de rechute sont de trois à six fois plus élevés chez les patients qui présentent des symptômes résiduels que chez ceux qui connaissent une rémission complète. On établit aussi un lien entre les symptômes résiduels et l'augmentation du nombre de consultations de médecins et de psychiatres, de l'aide publique, des prestations d'invalidité, des pensées suicidaires, des tentatives de suicide et de la chronicité. Le risque d'accident vasculaire cérébral et d'incident coronarien est aussi plus élevé chez ces patients qui présentent des symptômes résiduels de dépression (Tranter *et al.*, 2002).

- Chez les patients atteints de *maladies somatiques concomitantes*, la dépression est généralement sous-diagnostiquée. Pourtant une maladie concomitante peut provoquer ou exacerber la dépression et un meilleur dépistage de la dépression permet d'améliorer l'évolution d'une maladie somatique concomitante, comme par exemple les maladies cardiovasculaires, les affections de la thyroïde, le diabète, les troubles digestifs tel le côlon irritable, etc ...

IMPORTANCE DE LA RÉMISSION

L'objectif de la prise en charge de la maladie dépressive a manifestement évolué, parallèlement aux progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie.

En effet, si de tout temps, une réponse, c-à-d une réduction d'au moins 50 % de la symptomatologie présentée par le patient, était visée, il va de soi que l'objectif actuel réside plus dans l'obtention d'une rémission, c-à-d un retour à l'état de fonctionnement qui était celui du patient avant son épisode dépressif, et même mieux dans l'acquisition d'un rétablissement qui pourrait se définir comme étant une rémission complète, c-à-d sans symptôme résiduel aucun et, si possible, de manière durable dans le temps.

Donc, obtenir un rétablissement, c-à-d une rémission complète sans symptôme résiduel de manière durable, apparaît capital et impératif au vu des conséquences péjoratives liées à la non obtention de cet objectif, à savoir un risque plus élevé de mauvais rendement au travail (taux accru d'absentéisme et de présentéisme) avec un accroissement des coûts par perte de productivité, mais également une altération du fonctionnement conjugal, social, du bien-être mental de la descendance et un accroissement de l'éventualité d'épisodes ultérieurs ou du risque de suicide ainsi que des pathologies somatiques associées.

Cette rémission apparaît par ailleurs associée à une normalisation des altérations affectant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les cytokines inflammatoires (Himmerich *et al.*, 2006).

CONSÉQUENCES CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Il appert donc important de **choisir d'emblée le traitement le plus efficace**, car l'absence d'obtention d'une rémission engendre des rechutes plus fréquentes et des échecs de tentatives thérapeutiques ultérieures. Un traitement fructueux peut améliorer les modifications fonctionnelles et par ce biais, enrayer les altérations structurelles. La rémission peut s'accompagner d'une normalisation des fonctions immunitaires et neuroendocriniennes.

Un traitement efficace peut aussi optimiser les bénéfices neuroprotecteurs sur la neuroplasticité et la neurogenèse. La rémission de tous les symptômes de la maladie dépressive, y compris les symptômes douloureux et les conséquences systémiques, doit constituer le but ultime de tout traitement.

Le facteur prédictif le plus puissant de rémission à 6 mois et jusqu'à 2 ans est la rémission rapide à 3 mois (Simon *et al.*, 2000).

Dans une méta-analyse regroupant 15 études 'head to head' incluant 2458 patients, dont 582 hospitalisés et 1613 ambulatoires, Machado *et al.* (2006) ont démontré que les antidépresseurs à double action (NA & 5HT) sont associés à de plus grandes chances de rémission (49% pour les SNRI, 44% pour les TCA et 38% pour les SSRI).

Sachant qu'une évolution chronique exacerbe ou entretient les altérations de la neuroplasticité, entre autres la neurotoxicité gliale, on note toute l'importance de débiter d'emblée avec un traitement efficace et adéquat permettant d'agir sur les deux voies de neurotransmission et donc d'impacter le plus complètement et le plus rapidement possible les perturbations de la neuroplasticité cérébrale.

Vu l'importance de la compliance au traitement, la prescription la plus simple, si possible en une prise et sans nécessité de titration, s'impose également en première intention, lorsqu'elle est envisageable.

En effet, il faut savoir et se souvenir que 8 à 10% des patients ne vont pas chercher la première prescription, que 30% arrêtent leur antidépresseur en moins d'un mois, que 45 à 60% abandonnent au cours des trois premiers mois, que 3/5 n'atteignent pas la dose thérapeutique efficace, mais aussi que l'adhérence au traitement est améliorée avec le suivi d'un psychiatre durant au moins trois mois et que donc, si 30% des patients adhèrent au traitement proposé, 80% des patients non-adhérents vont

rechuter à un an (Lin *et al.*, 1995 & Katon *et al.*, 1995). Selon Lin *et al.* (1995), les raisons données par les patients pour expliquer l'abandon de leur traitement sont dans 62% des cas « effets indésirables », dans 56% des cas « pas besoin de médicaments », dans 50% des cas « je me sens mieux », dans 32% des cas « le médicament ne fait pas effet » et dans 11% des cas « je n'ai plus de pilules ».

Il convient donc d'élaborer des stratégies thérapeutiques qui optimiseront le rétablissement à long terme. En l'occurrence, le médecin de famille peut fixer des rendez-vous de suivi à intervalles réguliers, porter son choix sur un médicament agissant rapidement, aussi complètement que possible sur l'ensemble de la symptomatologie, d'administration aussi simple que possible tout en permettant un ajustement posologique et traiter les maladies concomitantes susceptibles de contribuer à la dépression.

Le traitement est également justifié à long terme vu les taux élevés de rechute et de récurrence, le risque accru d'épisodes ultérieurs après chaque épisode, la réduction de l'intervalle entre deux épisodes, la détérioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie ainsi que les séquelles neurologiques entre autres au niveau de la neuroplasticité cérébrale.

Dawson *et al.* (2004) ont démontré dans une large méta-analyse de 13 études réalisées en médecine générale et portant sur plus de 3200 patients, que le pourcentage de rémission apparaissait au moins aussi élevé que ce qui est constaté dans les études réalisées en milieu psychiatrique et que viser à atteindre la rémission est un but réaliste.

Le trépied thérapeutique fondamental de la dépression reste constitué par l'association de psychoéducation, psychothérapie et pharmacothérapie. Cette dernière s'avère souvent être un premier pas utile, voire indispensable, pour permettre au patient d'accéder aux autres abords thérapeutiques qui lui sont offerts.

De plus, en épousant un modèle médical de cette maladie, nous réduisons le « stigma » qui est globalement associé à tous les troubles mentaux et donne à la psychopathologie cet aspect classiquement tellement péjoratif.

On pourrait également, dans cette optique, s'interroger sur l'intérêt éventuel d'établir un modèle neurobiologique plus fondamental du stress permettant peut-être d'unifier les données cliniques et toutes les facettes de la maladie dépressive incluant ses comorbidités.

RÉSUMÉ

La maladie dépressive apparaît bien être une pathologie évolutive avec une tendance nette à la chronification et avec des conséquences systémiques par le biais entre autres des modifications observées au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Outre les symptômes psycho-émotionnels, cognitifs et comportementaux, les symptômes somatiques apparaissent jouer un rôle important au niveau du pronostic évolutif et thérapeutique. Par ailleurs, obtenir un rétablissement c-à-d une rémission complète sans symptôme résiduel apparaît capital et impératif. Choisir d'emblée le traitement le plus efficace appert donc important.

Mots-clés : Dépression majeure – Rémission – Axe HPA – Symptômes somatiques.

SAMENVATTING

Majeure depressie blijkt een progressieve aandoening, met een neiging tot chronificatie en met systemische gevolgen deels voortkomend vanuit ontregelingen ter hoogte van de HPA-as.

Naast de emotionele, cognitieve en gedragsymptomen, lijken ook de geassocieerde somatische symptomen een belangrijke doch onderschatte rol te spelen in de prognose van de ziekte en in de therapeutische houding.

Het bereiken van volledige remissie, zonder residuele symptomen, dringt zich op als een cruciale therapeutische doelstelling. Zo ook het van meetaf aan kiezen voor de meest effectieve behandeling.

Trefwoorden: Majeure depressie – Remissie – HPA as – Somatische symptomen

RÉFÉRENCES

- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO.** Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the «Kindling» Hypothesis *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1243-1251.
- Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al.** The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* 1995 ; 33 : 67-74.
- Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, et al.** Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr. Med. Res. Opin.*, Sept 2006; 22 (9): 1825-37.
- Ohayon MM, Schatzberg AF.** Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 39-47.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A.** Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995; 25: 1171-1180.
- Pintor L, Gastó C, Navarro V, Torres X, Fañanas L.** Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord.* 2003; 73: 237-244.
- Simon G.E.** *Bull World Health Prgan* vol.78 nà. 4 Geneva 2000.
- Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S.** Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27: 241-7.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K.** Depression and Pain Comorbidity A Literature Review *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433-2445.
- Dawson MY, Michalak EE, Waraich P, Anderson JE, Lam R.** Is remission of depressive symptoms in primary care a realistic goal? A meta-analysis *BMC Family Practice* 2004; 5:19.
- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J.** Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord.* 2006 ; 92 : 185-193.
- Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, et al.** Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:23-30. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37: 23-30.
- Himmerich H, Binder EB, et al.** Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 882-888.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al.** Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97-108.
- Katon W, et al.** Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 273(13): 1026-31.
- Karp JF, Scott J, Houck P, et al.** Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. et al. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 5.

NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

William Pitchot, Gabrielle Scantamburlo, Eric Constant, Michel Floris, Steven Huysse

DESPITE THE AVAILABILITY OF SEVERAL ANTIDÉPRESSANTS, THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION IS FAR FROM BEING SATISFACTORY. WITH CONVENTIONNEL ANTIDÉPRESSANTS, MORE THAN 30 TO 45 % OF THE PATIENT WILL NOT RESPOND TO THE TREATMENT OR WILL PRESENT ONLY PARTIAL REMISSION. IN THE PROSPECT OF A BETTER TREATMENT OF DEPRESSION, RESEARCH TENDS TO DEVELOP ORIGINAL MOLECULES, MORE EFFECTIVE, WITH A FASTER ONSET OF ACTION AND A BETTER TOLERABILITY. THE NEW TARGETS OF ANTI-DEPRESSIVE PHARMACOTHERAPY ARE BEYOND THE MEMBRANE RECEPTOR. THE FUTURE IN THE TREATMENT OF DEPRESSION REQUIRES A BETTER UNDERSTANDING OF CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION AND THE BIOCHEMICAL MECHANISMS EXPLAINING THE ANTIDEPRESSIVE EFFECT. PHARMACOLOGICAL AGENTS ACTING ON HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS, ON NEUROKININ RECEPTORS, ON GLUTAMATERGIC SYSTEM, ON NEUROTROPHIC MECHANISMS, OR ON DIFFERENT PEPTIDERGIC SYSTEMS ARE POTENTIALLY INTERESTING IN THE TREATMENT OF DEPRESSION. SOMATIC TECHNIQUES HAVE BEEN RECENTLY DEVELOPED AND APPEAR PROMISING PARTICULARLY FOR RESISTANT CASES.

Key-words : Major depression – Remission – HPA axis – Neurokinins – Glutamatergic system – BDNF – Agomelatine – Transcranial magnetic stimulation – Vagus nerve stimulation – Dep brain stimulation.

INTRODUCTION

Les médicaments antidépresseurs constituent toujours la base principale du traitement de la dépression majeure d'intensité modérée à sévère. Depuis l'introduction de l'imipramine en 1957, de nombreux progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles molécules généralement mieux tolérées et moins toxiques que les anciennes. Pourtant, malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. Les antidépresseurs de nouvelle génération n'ont jamais fait preuve d'une efficacité supérieure aux tricycliques ou aux inhibiteurs de la monoamine oxydase. Le délai de l'action antidépresseive reste trop important, et les effets secondaires sont toujours très significatifs.

Ce constat pourrait s'expliquer par la persistance pendant plus de 40 ans de l'hypothèse monoaminergique pour comprendre le mécanisme d'action des antidépresseurs. En effet, la plupart des produits cliniquement actifs ont en général tendance à augmenter la disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline, et dans une moindre mesure en dopamine. Pendant de nombreuses années, ce modèle a également servi de base quasi unique pour la mise au point de nouvelles médications antidépresseives. Aujourd'hui, la recherche s'attèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépresseive sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des

mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépresseive. Plusieurs cibles thérapeutiques se situent au niveau du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) dont l'hyperactivité est classiquement associée au développement de la dépression chez les sujets vulnérables. Cet axe endocrinien impliqué dans la réponse au stress reste une des pistes principales dans le développement de nouvelles molécules (Rakofsky *et al.*, sous presse). Des agents pharmacologiques agissant sur les récepteurs aux neurokinines, sur le système glutamatergique, sur les mécanismes neurotrophiques ou sur différents systèmes peptidergiques sont également potentiellement d'application dans le traitement de la dépression. Parallèlement, des techniques somatiques comme la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation du nerf vague ou la stimulation cérébrale profonde ont fait leur apparition et semblent prometteuses notamment pour les cas particulièrement résistants de dépression.

AXE CORTICOTROPE ET DEPRESSION

Charles Nemeroff postule qu'une façon de voir la dépression est de considérer une réponse au stress mal réglée. La dépression est envisagée comme une interaction complexe entre vulnérabilité génétique, influences environnementales et altération de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Les produits finaux

de l'axe du stress, les glucocorticoïdes, exercent un rôle important dans l'état dépressif en influençant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs dont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. La biologie du stress fait également intervenir le système nerveux sympathique, les noyaux gris du lobe temporal, amygdale et hippocampe et le système immunitaire.

Les patients en dépression majeure présentent des perturbations de l'axe corticotrope semblables à celles observées chez des animaux soumis à un stress chronique. Elles se caractérisent par une hyperactivité de l'axe HPA et un système de rétroaction négative des glucocorticoïdes déficient, entraînant une libération importante de corticotropin-releasing hormone (CRH). On observe également une modification du rythme nyctéméral du cortisol associée à une hypercortisolurie, une hyperplasie des surrénales et de l'hypophyse et une diminution de volume de l'hippocampe.

De la perception du danger à la sécrétion d'hormones préparant l'organisme à y faire face, la réponse met successivement en jeu : le système limbique, l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales qui sécrètent les glucocorticoïdes. La CRH joue un rôle central dans la régulation du stress. La sécrétion de CRH par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus stimule la production d'ACTH (hormone corticotrope) par l'hypophyse antérieure. L'ACTH agit alors sur les corticosurrénales qui, en réponse, produisent le cortisol. Deux types de récepteurs aux corticoïdes sont impliqués dans la rétroaction négative sur la libération de CRH et d'ACTH ; les récepteurs de type I (anciennement dénommés minéralocorticoïdes, MR), principalement localisés dans le système limbique et les récepteurs de type II (anciennement dénommés glucocorticoïdes, GR), largement distribués dans le système nerveux central. On décrit également deux types de récepteurs à la CRH dans cette boucle de régulation ; les récepteurs CRH1 et CRH2. Les hormones neurohypophysaires, arginine-vasopressine (AVP) et ocytocine (OT) interviennent également dans le contrôle de l'axe du stress. Alors que l'AVP agit en conjonction avec la CRH pour stimuler la sécrétion d'ACTH, l'OT est capable de réduire les niveaux de base de glucocorticoïdes et diminuer la réactivité de l'axe HPA (Legros, 2001). L'OT est aussi appelée l'hormone anti-stress. Dinan et Scott (2005) envisagent aussi la dépression majeure comme un trouble du système du stress. Dans des situations de stress chronique, le dynamisme constant de l'HPA pourrait dépendre de l'activité effrénée de l'AVP, qui prendrait le relais du CRH. Un stress chronique serait associé à une insensibilisation (downregulation) du récepteur à la CRH. Inversement, le récepteur à l'AVP (R-V1b) est régulé à la hausse (upregulation) (Scantamburlo *et al.*, 2007, 2008).

Les neurones contenant de la CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe. L'anxiété lors du stress peut provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique. L'amygdale joue un rôle crucial dans la perception de peur et d'anxiété et la production de noradrénaline qui stimule les neurones paraventriculaires de

l'hypothalamus. On a montré une altération du couplage fonctionnel entre amygdale et cortex cingulaire antérieur chez les individus porteurs de l'allèle court du transporteur de la sérotonine (5-HTT) (Pezawas *et al.*, 2005). Cette altération entraînerait une hyperactivité amygdalienne, qui pourrait expliquer la vulnérabilité de ces sujets face aux événements « stressants » de la vie et l'augmentation du risque de survenue d'épisodes dépressifs (Surguladze *et al.*, 2008; Armbruster *et al.*, 2009). Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes (type I et II), exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif. D'autres part, les neurones hippocampiques peuvent subir un processus dégénératif sous l'effet de concentrations locales excessives de glucocorticoïdes. La perte neuronale touche principalement les neurones pyramidaux des aires CA3 et CA1. Un stress chronique réduit l'expression du BDNF dans l'hippocampe. Il pourrait aussi contribuer à l'atrophie ou à la mort des neurones pyramidaux de la région CA3. Cet effet serait responsable de la réduction de la fonction et du volume hippocampique observée chez les patients déprimés. Il pourrait également expliquer la vulnérabilité sélective de certains sujets dans la pathologie dépressive. On a récemment mis en évidence un polymorphisme Val66-Met du BDNF qui serait corrélé à la réactivité de l'HPA en réponse à un stress psychosocial, de manière dimorphique selon le sexe (Shalev *et al.*, 2009). L'hypothèse selon laquelle les glucocorticoïdes auraient des effets modulateurs, et non exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine a par ailleurs été proposée (Lupien *et al.*, 2007). D'autres études ont aussi rapporté une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe et le cortex préfrontal chez des victimes du suicide. Bien qu'il soit difficile de savoir si ces changements structuraux sont d'origine génétique ou le résultat d'une activation chronique de l'axe HPA, ils demeurent cohérents avec l'hyperactivité de cet axe dont le frein naturel se trouve ainsi diminué.

Dans le modèle auto-immun de la dépression développé par Maes, l'hyperactivité de l'axe corticotrope serait secondaire à une activation auto-immune. La dépression serait liée à un syndrome inflammatoire périphérique où les cytokines pro-inflammatoires telles, IL-6 et l'INF- α constitueraient le pivot (Maes *et al.*, 2009). Elles seraient à l'origine de l'hypersecretion de CRH et d'une réduction de tryptophane libre plasmatique, précurseur de la sérotonine dans le cerveau. On a récemment montré que des niveaux élevés de cortisol influencent le rôle critique de l'IL-1 β dans la dépression induite par le stress chronique et suppriment la neurogenèse chez la souris (Goshen *et al.*, 2009).

Il est maintenant aussi démontré chez l'animal, et plus récemment chez l'homme, que des expériences de stress précoces peuvent entraîner des altérations définitives au niveau de la mise en place et de la stabilisation des systèmes régulateurs de la réponse de l'organisme au stress, en particulier au niveau du système CRH/axe corticotrope (Heim *et al.*, 2008).

NOUVEAUX TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

AGENTS MODULANT L'ACTIVITÉ DE L'AXE HPA

L'augmentation des concentrations de cortisol observée chez de nombreux patients déprimés peut être contrôlée par l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de stéroïdes comme le kétoconazole, le métyrapone ou l'aminogluthémide. Ces produits ont été utilisés dans le traitement de la dépression dans des études en double-aveugle, contrôlées versus placebo, mais avec des résultats plutôt décevants. En fait, cette stratégie pourrait se révéler efficace uniquement chez les patients avec une hypercortisolémie clairement démontrée. Plus récemment, le mifépristone, un antagoniste des récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes a été testé en phase III dans la dépression majeure psychotique avec des données assez encourageantes, mais qui demandent à être confirmées (Gallagher *et al.*, 2008).

Le rôle important joué par le CRF dans la stimulation de l'axe HPA mais aussi comme neurotransmetteur dans différentes régions du cerveau comme le noyau central de l'amygdale a généré beaucoup d'enthousiasme autour notamment de différents antagonistes potentiellement doués de propriétés antidépresseurs. Par exemple, dans un modèle animal, le DMP904, un antagoniste des récepteurs CRF1, a montré un effet anxiolytique via un blocage de l'augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone (Lelas *et al.*, 2004). Un autre antagoniste CRF1, le CP-154,526, a été évalué dans des études précliniques qui ont mis en évidence un effet anxiolytique et antidépresseur (Mansbach *et al.*, 1997; Arborelius *et al.*, 2000). Chez l'homme, des agents prometteurs comme le ORG34517 ont montré une efficacité antidépresseive dans une étude en double-aveugle (Hoyberg *et al.*, 2002). D'autres antagonistes ont été testés chez l'homme, mais globalement les résultats ont été peu convaincants. En outre, des problèmes pharmacocinétiques et d'hépatotoxicité ont entraîné l'arrêt de plusieurs programmes de développement. Les antagonistes des récepteurs CRF2 pourraient être plus intéressants. Ils modulent les réponses au stress et jouent un rôle dans le contrôle de comportements complexes (Berton et Nestler, 2006). Les antagonistes CRF2 sont aussi moins à même d'induire des effets secondaires comparés aux antagonistes CRF1.

Par leurs effets antagonistes sur l'axe HPA, la vasopressine et l'oxytocine sont également des cibles thérapeutiques potentielles dans les troubles de l'humeur (revue dans Scantamburlo *et al.*, 2007). L'injection de d(CH₂)⁵Tyr(Me)AVP, un peptide antagoniste des récepteurs V1a, au niveau du septum ou de l'amygdale du rat a montré un effet antidépresseur lors du test de nage forcée. L'antagonisme des récepteurs V3 pourrait également exercer un effet antidépresseur en bloquant la libération de l'ACTH en réponse à une situation de stress ou sous l'effet du CRF. Récemment, les propriétés anxiolytiques et antidépresseives d'un antagoniste des récepteurs V1b, le SSRI 49415, ont été mises en évidence dans plusieurs modèles animaux d'anxiété et de dépression. L'effet antidépresseur serait en relation avec

une action sur les récepteurs V1b situés au niveau du septum latéral et l'effet anxiolytique avec un antagonisme des récepteurs V1b du noyau baso-latéral de l'amygdale. Le SSRI 49415 a également tendance à prévenir chez la souris la diminution des phénomènes de neurogenèse au niveau hippocampique induits par un stress léger chronique. Enfin, l'oxytocine ou des produits dérivés pourraient également jouer un rôle dans le traitement de l'anxiété et de la dépression en atténuant l'activation de l'axe HPA sous l'effet du stress. Des données préliminaires suggèrent que des nouvelles thérapeutiques ciblant le système oxytocinergique central pourraient prévenir les effets pathologiques des pertes précoces et favoriser les phénomènes de résilience.

ANTAGONISTES DES NEUROKININES (SUBSTANCE P)

La substance P fait partie de la famille des neuropeptides tachykinine et exerce son effet via les récepteurs aux neurokinines (NK1, NK2 et NK3). La substance P est exprimée fortement dans des régions cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions comme l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (Revue dans Hafizi *et al.*, 2007). Elle est également augmentée dans les régions limbiques en relation avec des stimuli émotionnels désagréables. En outre, la substance P est localisée dans le cerveau à proximité des récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques. Des études précliniques ont montré que certains effets du stress pouvaient être bloqués par une administration systémique d'antagonistes des récepteurs NK1. Malheureusement, les études cliniques n'ont pas confirmé les données très prometteuses obtenues chez l'animal (Keller *et al.*, 2006).

AGENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE

Les liens entre le système glutamatergique et la pathophysiologie de la dépression sont établis depuis longtemps (Kugaya *et al.*, 2005). A l'origine, cette relation a été suggérée par l'observation d'une élévation de l'humeur sous l'effet d'agents anti-infectieux comme la D-cyclosérine et l'amantadine, substances douées de propriétés antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Plus récemment, on a mis en évidence un effet antidépresseur très rapide après une seule injection de kétamine, anesthésique et antagoniste des récepteurs NMDA, dans une étude contrôlée versus placebo. Des études cliniques ouvertes ont également suggéré un effet antidépresseur pour le Riluzole, agent neuroprotecteur approuvé par la FDA dans la sclérose latérale amyotrophique, qui agit en modulant la transmission glutamatergique à travers le blocage de la libération de glutamate (Pittenger *et al.*, 2008).

Les études précliniques continuent à fournir des données extrêmement stimulantes quant au rôle joué par le système glutamatergique dans l'action antidépresseive. La plupart des études menées chez l'animal montrent que la réduction de l'activité des récepteurs NMDA est associée à un effet antidépresseur. En particulier, les recherches les plus récentes se sont intéressées aux récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu). Ces

récepteurs régulent la transmission glutamatergique en perturbant la libération du neurotransmetteur ou en modulant la réponse post-synaptique au glutamate. La régulation du système glutamatergique via ces récepteurs mGlu est liée aux troubles de l'humeur et ces récepteurs seraient une cible thérapeutique particulièrement intéressante dans le domaine de la dépression (Witkin *et al.*, 2007). Notamment, on a montré que la modulation de ces récepteurs mGlu pouvait stimuler la neurogenèse et favoriser la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression comme la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine. Des produits qui antagonisent les récepteurs mGlu2, mGlu3 et mGlu5 ont fait preuve de leur efficacité dans les modèles animaux de dépression. On a également montré que l'effet antidépresseur rapide des antagonistes des récepteurs NMDA serait en relation avec une augmentation de l'activité des récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) du glutamate (Maeng *et al.*, 2008). Une activation de ces récepteurs augmente d'ailleurs l'expression du BDNF et stimule la neurogenèse hippocampique. Des potentiateurs des récepteurs AMPA sont actuellement en développement.

BDNF ET ANTIDÉPRESSEURS

Des études ont montré que plusieurs classes d'antidépresseurs pouvaient prévenir les effets d'un stress aigu ou chronique sur l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe. Ces observations ont amené l'hypothèse d'un rôle du BDNF dans l'action des antidépresseurs et généré des espoirs dans le développement de substances antidépressives agissant en stimulant spécifiquement le BDNF hippocampique. L'enthousiasme de départ a dû malheureusement être tempéré par la découverte d'une modulation bi-phasique du BDNF des cellules hippocampiques par les antidépresseurs. En effet, l'administration à court terme d'antidépresseurs entraîne une diminution de l'expression du BDNF alors qu'une prise à long terme est responsable de son augmentation (Donnici *et al.*, 2008). En outre, le BDNF peut exercer un effet antidépresseur en agissant au niveau de l'hippocampe, mais son action peut être différente voire opposée dans d'autres circuits neuronaux (Berton et Nestler, 2006). Enfin, le BDNF est une très petite protéine qui se lie au récepteur TrkB tyrosine kinase qui représente une cible particulièrement difficile à atteindre.

AGENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME MÉLATONINERGIQUE

Des anomalies des rythmes circadiens sont une observation classique dans la dépression. Le système mélatoninergique intervient dans la régulation de ces rythmes et pourrait être une cible pour le développement de nouveaux antidépresseurs. La mélatonine seule a une influence assez limitée sur les symptômes de la dépression. Par contre, l'agomélatine, un agoniste des récepteurs 1 et 2 à la mélatonine et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, a démontré son efficacité notamment dans deux études contrôlées vs placebo. L'agomélatine est associée à un profil d'effets secondaires particulièrement avantageux avec notamment moins d'effets secondaires sur le plan sexuel et une absence de prise de poids (Bourin et Prica, 2009).

AUTRES CIBLES POTENTIELLES

Les inhibiteurs des phosphodiésterases (PDEs) suscitent un intérêt particulier dans le traitement de la dépression. En particulier, les inhibiteurs de PDE4 favorisent l'expression du BDNF dans l'hippocampe. Cet effet paraît en relation avec l'activation de la voie cAMP qui conduit à l'activation du facteur de transcription CREB (cAMP-response-element-binding) et à une induction directe du gène du BDNF.

Une autre cible intéressante est l'hormone de mélanocortine (MCH), peptide orexigénique exprimé au niveau de certains neurones hypothalamiques. Le récepteur MCH1 se retrouve également en grandes quantités au niveau du nucleus accumbens et son inhibition par un antagoniste a fait apparaître un effet antidépresseur dans un modèle animal de dépression.

D'autres peptides impliqués dans le contrôle de l'appétit comme l'orexine, le neuropeptide Y (NPY), ou le «cocaine- and amphetamine-regulated transcript» (CART) agissent sur le circuit de la récompense et pourraient avoir un effet sur les symptômes liés à l'anhédonie.

TRAITEMENTS PHYSIQUES

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE (SMT)

Un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusque 50 voire plus) est appelé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr). À côté des effets immédiats de la SMTr (durant l'application du train de stimuli et juste après), elle est également à même de moduler l'excitabilité corticale, ceci perdurant après la stimulation. Cet effet peut aller de l'inhibition à la facilitation selon les paramètres de stimulation utilisés (principalement la fréquence et l'intensité de stimulation). Depuis le début des années nonante, la SMTr est proposée comme une alternative peu invasive aux électroconvulsions (ECT) (Revue dans Fumal *et al.*, 2008). Le substrat théorique de l'utilisation de la SMTr dans la dépression repose sur le fait que plusieurs études ont mis en évidence des perturbations dans le métabolisme du cortex préfrontal de patients souffrant de dépression majeure, et que cette région cérébrale est aisément accessible à la SMTr qui pourrait ainsi influencer l'activité cérébrale au niveau de différentes structures impliquées dans le contrôle des émotions.

Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité à court terme de la SMTr chez les patients déprimés majeurs. Une revue récente de 7 méta-analyses publiées a montré que la SMTr est significativement supérieure à la stimulation placebo. Cependant, le niveau de l'amélioration clinique apparaissait plutôt faible. La plupart des études incluses dans ces méta-analyses portaient sur une période de traitement de

2 semaines. Des données récentes tendent à suggérer l'intérêt d'évaluer la SMTr sur des périodes de stimulation plus longues (de 4 à 6 semaines). En outre, peu d'études sont disponibles sur le traitement d'entretien de la dépression majeure avec la SMTr. Dans les études chez les patients déprimés, la SMTr est généralement considérée comme un traitement dépourvu d'effets secondaires significatifs. Dans une étude récente incluant 325 patients, les effets secondaires étaient légers à modérés en intensité, les céphalées transitoires constituant la plainte principale. Aucun cas de crise d'épilepsie ou de troubles cognitifs n'ont été rapportés dans cette étude, mais plusieurs cas de crises d'épilepsie (au moins 8) ont été rapportés lors d'un traitement par SMTr chez des dépressifs.

STIMULATION DU NERF VAGUE

Cette technique de stimulation nécessite l'insertion d'un fil électrique autour du nerf vague gauche situé dans la région du cou. Ce fil est connecté à un stimulateur implanté sous la peau au niveau de la poitrine. Ce stimulateur délivre des stimulations électriques intermittentes au nerf vague avec une intensité, une

fréquence et une durée programmables. Cliniquement, la technique a démontré son efficacité principalement dans des études ouvertes avec des résultats mitigés. En outre, une étude réalisée en double-aveugle n'a pas permis de mettre en évidence un effet véritablement significatif (revue dans Daban *et al.*, 2008). Par ailleurs, la technique reste très coûteuse et donc difficilement applicable actuellement en pratique clinique.

STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

Cette intervention consiste à implanter par voie stéréotaxique des électrodes au niveau intracérébral bilatéralement et à les relier à un boîtier sous la peau du thorax. La technique est approuvée dans la maladie de Parkinson pour améliorer le tremblement et la rigidité. Aucun consensus n'existe concernant la zone à stimuler chez le sujet déprimé. Sur base des études d'imagerie menées dans la dépression, on a suggéré comme cible l'aire Brodmann 25. Des données intéressantes sont disponibles mais sur des échantillons assez limités de déprimés résistants. Cette méthode thérapeutique doit encore faire la preuve de son efficacité (revue dans Juckel *et al.*, 2009).

CONCLUSION

Aujourd'hui, dans le traitement de la dépression, nous disposons d'un arsenal thérapeutique étendu comprenant des antidépresseurs agissant sur les systèmes monoaminergiques et des stratégies thérapeutiques visant à augmenter l'efficacité de ces médicaments antidépresseurs. Pourtant, en tant que cliniciens, nous sommes loin d'être satisfaits par les traitements existants. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Au cours des prochaines années, de nouveaux produits antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent des molécules existantes devraient être commercialisés. Sur base des données pré-cliniques et cliniques, il est trop tôt pour dire si ces molécules vont influencer significativement la prise en charge de la dépression dans la pratique clinique. Les molécules qui auront fait preuves d'une plus grande efficacité par comparaison avec les antidépresseurs actuellement disponibles ne seront pas forcément d'une utilisation aisée. Leur profil d'effets secondaires, leur prix et surtout les conditions de remboursement en limitera l'utilisation aux cas les plus sévères ou les plus résistants. Avec un budget de soins de santé de plus en plus difficile à gérer, l'accueil que les autorités publiques réserveront à ces progrès de la science risque d'être injustement glacial.

RÉSUMÉ

Malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Dans la perspective d'une prise en charge plus optimale de la dépression, la recherche s'atèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépresseur sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des

mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépresseur. Des agents pharmacologiques agissant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sur les récepteurs aux neurokinines, sur le système glutamatergique, sur les mécanismes neurotrophiques ou sur différents systèmes peptidergiques sont potentiellement d'application dans le traitement de la dépression. Des techniques somatiques ont également fait leur apparition et semblent prometteuses pour les cas particulièrement résistants.

Mots-clés : Dépression majeure – Rémission – Axe HPA – Neurokinines – système glutamatergique – BDNF – Agomélatine – Stimulation magnétique transcrânienne – Stimulation du nerf vague – Stimulation cérébrale profonde.

RÉFÉRENCES

- Arborelius L, Skelton KH, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ.** Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 : 588-597.
- Armbruster D, Moser DA, Strobel A, Hensch T, Kirschbaum C, Lesch KP, Brocke B.** Serotonin transporter gene variation and stressful life events impact processing of fear and anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12 : 393-401.
- Berton O, Nestler EJ.** New approaches to antidepressant drug discovery : beyond monoamines. *Nat Rev Neuroscience* 2006; 7 : 137-151.
- Bourin M, Prica C.** Melatonin receptor agonist agomelatine : a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharm Des* 2009; 15 : 1675-1682.
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E.** Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110 : 1-15.
- Dinan TG, Scott LV.** Anatomy of melancholia : focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat* 2005; 207 : 259-264.
- Donnici L, Tiraboschi E, Tardito D, Musazzi L, Racagni G, Popoli M.** Time-dependent biphasic modulation of human BDNF by antidepressants in neuroblastoma cells. *BMC Neurosci* 2008; 5 : 9-61.
- Fumal A, Schoenen J, de Noordhout AM, Pitchot W.** Therapeutic potential of repetitive transcranial magnetic stimulation in brain disorders. *Rev Méd Liège* 2008; 63 : 330-337.
- Gallagher P, Watson S, Elizabeth Dye C, Young AH, Nicol Ferrier I.** Persistent effects of mifepristone (RU-486) on cortisol levels in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008; 42 : 1037-1041.
- Goshen I, Yirmiya R.** Interleukin-1 (IL-1) : a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30 : 30-45.
- Hafizi S, Chandra P, Cowen J.** Neurokinin-1 receptor antagonists as novel antidepressants : trials and tribulations. *Br J Psychiatry* 2007; 191 : 282-284.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB.** The link between childhood trauma and depression : insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 : 693-710.
- Hoyberg OJ, Wik G, Mehtonen OP, Peeters BWMM, Seneff C.** ORG 34517, a selective glucocorticoid receptor antagonist with potent antidepressant activity: first clinical results. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 : 148.
- Juckel G, Uhl I, Padberg F, Brüne M, Winter C.** Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 : 1-7.
- Keller M, Montgomery S, Ball W, Morrison M, Snively D, Liu G, Hargreaves R, Hietala J, Lines C, Beebe K, Reines S.** Lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 59 : 216-223.
- Kugaya A, Sanacora G.** Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 2005; 10 : 808-819.
- Legros JJ.** Inhibitory effects of oxytocin on corticotrope function in humans : are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26 : 649-655.
- Leelas S, Wong H, Li YW, Heman KL, Ward KA, Zeller KL, Sieracki KK, Polino JL, Godonis HE, Ren SX, Yan XX, Arneric SP, Robertson DW, Hartig PR, Grossman S, Trainor GL, Taub RA, Zaczek R, Gilligan PJ, McElroy JF.** Anxiolytic-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 (CRF1) antagonist DMP904 [4-(3-pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine] administered acutely or chronically at doses occupying central CRF1 receptors in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 : 293-302.
- Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE.** The effects of stress and stress hormones on human cognition : Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007; 65 : 209-237.
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK.** Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 2008; 63 : 349-352.
- Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M.** The inflammatory and neurodegenerative hypothesis of depression : leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24 : 27-53.
- Mansbach RS, Brooks EN, Chen YL.** Antidepressant-like effects of CP-154,526, a selective CRF1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1997; 323 : 21-26.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H.** Neurostimulation therapies in depression : a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 : 174-181.
- Norman TR.** Propects for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40 : 394-401.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR.** 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8 : 828-834.
- Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G.** Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22 : 761-786.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB.** Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, sous presse.
- Scantamburlo G, Pitchot W, Pinto E, Anseau M, Legros JJ.** Therapeutic utilisations of vasopressin and oxytocin in mood disorders. *Recent Patents on Endocrine Metabolic and Immune Drug Discovery* 2007; 1 : 157-161.
- Santamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Maréchal P, Pequeux C, Anseau M, Legros JJ.** Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 : 407-410.
- Scantamburlo G, Pitchot W, Anseau M, Legros JJ.** Neurohypophyseal neuropeptides and unipolar depression : which future? *Rev Méd Liège* 2008; 63 : 385-390.
- Shalev I, Lerer E, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Mankuta D, Ebstein RP, Kaitz M.** Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 : 382-388.
- Surguladze SA, Elkin A, Ecker C, Kalidindi S, Corsico A, Giampietro V, Lawrence N, Deeley Q, Murphy DG, Kucharska-Pietura K, Russell TA, McGuffin P, Murray R, Phillips ML.** Genetic variation in the serotonin transporter modulates neural system-wide response to fearful faces. *Genes Brain Behav* 2008; 7 : 543-545.
- Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, Schoepp DD.** Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6 : 87-100.

UN EXPERIMENT DE REMÉDIATION DES FONCTIONS COGNITIVE EN SCHIZOPHRÉNIE : EVALUATION D'ENTRAÎNEMENT COGNITIVE ASSISTÉ PAR ORDINATEUR (COGPACK) DANS UN GROUPE DE PATIENTS FLAMANDS

AN EXPERIMENT IN REMEDIATION OF COGNITIVE FUNCTIONS
IN SCHIZOPHRENIA: EVALUATION OF THE COGPACK PROGRAM
IN A FLEMISH SAMPLE

**Tim Bastiaens, Leen Gielen, Staf Joos, Kristof Vansteelandt,
Luc Vercruyse, Joseph Peuskens, Marc De Hert**

THE APPRECIATION AS WELL AS THE IMMEDIATE EFFECT OF 12 ONE-HOUR SESSIONS OF COGNITIVE REMEDIATION USING THE COGPACK PROGRAM WAS EVALUATED IN A SAMPLE OF 30 FLEMISH PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA. PATIENTS WERE RANDOMLY ASSIGNED TO A COMPUTERIZED COGNITIVE REMEDIATION GROUP OR TO A TREATMENT-AS-USUAL CONTROL GROUP. OPTIMIZED TRAINING CONDITIONS WERE CREATED IN ACCORDANCE TO SPECIFIC RECOMMENDATIONS FOR SUCCESSFUL REMEDIATION IN RECENT LITERATURE. NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS WERE ASSESSED AT THE BEGINNING AND END OF THE EXPERIMENT. RESULTS REVEAL THAT PATIENTS IN THE EXPERIMENTAL CONDITION TEND TO ENJOY THE USE OF COMPUTER ORIENTED COGNITIVE REMEDIATION EXERCISES. COMPARED TO THE CONTROL CONDITION AND IN ACCORDANCE WITH EARLIER FINDINGS, TWO OF THE DEPENDENT VARIABLES, RELATING TO PROCESSING SPEED AND EXECUTIVE FUNCTION, APPROXIMATED STATISTICAL SIGNIFICANCE. AFTER CORRECTING THE TRADITIONAL P-VALUE (0.05) FOR THE NUMBER OF DEPENDENT VARIABLES EXAMINED HOWEVER, RESULTS DID NOT PROVE TO BE SIGNIFICANT.

Keywords: optimised training conditions, appreciation, effect, schizophrenia, cognitive function.

1. INTRODUCTION

Pervasive cognitive deficits are important elements of schizophrenia (Meltzer and McGurk, 1999; Harvey and Keefe, 2001) and include difficulties concerning attention, language, memory and executive function (Pantelis *et al.*, 1997; Aleman *et al.*, 1999; Abdel-Baki and Nicole, 2001). These cannot be accounted for by general intellectual deterioration (Heinrichs and Zakzanis, 1998) and tend to be stable during long periods of time (Rund *et al.*, 1997; Wykes and Van der Gaag, 2001). Cognitive dysfunctions cannot be accounted for by long term side effects of antipsychotic medication, but represent a biological deficit inherent to the disorder itself (Hagan and Jones, 2005). Moreover, these deficits are quite relevant on themselves: for patients, they challenge numerous aspects of day to day living and include problems in social functioning, education and employment (Koren *et al.*, 2006). Further research concerning revalidation possibilities is therefore justified (Green, 1993). In reviewing studies on attention training, revalidation of memory impairment as well as executive function, positive findings are frequently reported. A number of studies indicate improving scores on the training material itself, but do not always find

improvement on parallel measurements of the supposedly trained cognitive function (Bellack *et al.*, 1996; O'Carroll *et al.*, 1999; Medalia *et al.*, 2000, 2001). A Cochrane Review of studies published between the year 1966 and the year 2000, dismissing a large number of findings in the absence of a control group, concluded that data up till then provided no evidence for or against cognitive rehabilitation as a treatment for schizophrenia. Some more recent and methodologically sound studies however do provide evidence in favour of improvement in neurocognitive function of people with schizophrenia by means of computer-assisted cognitive remediation (Kurtz *et al.*, 2006). Searching for the active ingredient, Kurtz *et al.* (2006) further state that the effects they find cannot solely be explained by working with a computer or interacting with a clinician, although non-specific stimulation has a salutary effect on neurocognition as well.

The goal of current experiment was twofold. One goal was to investigate the immediate effect of short term computer aided cognitive function training using the Cogpack program in a group of Flemish schizophrenic inpatients. The other goal was to evaluate the acceptability of the treatment, by observing the num-

Tim Bastiaens*, clinical psychologist – Leen Gielen, bachelor in clinical psychology. – Staf Joos, clinical psychologist – Kristof Vansteelandt, psychologist, Phd – Luc Vercruyse, occupational therapist – Prof. Dr. Marc De Hert, psychiatrist – Prof. Dr. Joseph Peuskens, psychiatrist – All authors work at U.P.C. KULeuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, BELGIUM – * Corresponding author : Tel.: 02/758.06.69, Fax: 02/759.98.78. Tim.Bastiaens@uc-kortenberg.be

ber of people who dropped out during the trial and by measuring subject satisfaction post-treatment using a blinded evaluator.

In regard to the first goal, we hypothesized that patients in the experimental condition would show significant improvement on measures of cognitive functioning relative to the control condition. Using the same revalidation program (Cogpack), with an average training duration of 17.35 hours (23 of 45-minute sessions), the cognitive rehabilitation group in the Lindenmayer *et al.* study (2008) showed significantly greater improvements in cognitive functioning compared to the control group. Using a design similar to the one in our current study, Satory *et al.* (2004) reported improvements in verbal learning, processing speed and executive function in a German sample, with a Cogpack training duration of 11.3 hours. In accordance to this, we decided to use a training module of 12 hours in total for our experiment. Following recommendations made earlier by Wykes (Wykes *et al.*, 1999), Medalia (Medalia *et al.*, 2000) and Silverstein (Silverstein *et al.*, 2001), sessions in current experiment took place at a frequency of 3 times a week, in a room deprived of other stimuli than the training material and in a one to one situation with a personal trainer (a schooled occupational therapist). The trainer functioned as an important initiating instance and motivational help by providing an extra source of verbal reward. Also, his presence made quick corrections possible, again stimulating chances of errorless learning.

In regard to the second goal of the study, no specific hypothesis was formulated but an exploratory evaluation strategy was used, considering the inherent difficulty of schizophrenic people in initiating and sustaining new behaviour and in affectively enjoying it.

2. METHODS

2.1 SUBJECTS

The group of participants consisted of 30 Flemish hospitalized patients between ages 18 and 65, who were diagnosed with

schizophrenia (DSM-IV-TR 295.xx) for more than one year. The experimental group (mean age 27.7, SD=6.6) consisted of nine male and six female subjects. The control group (mean age 29.4, SD=8.1) counted ten male and five female participants. All patients were under treatment with antipsychotic medication that remained stable over the course of the experiment. One male patient in the experimental group terminated his involvement after seven training sessions and dropped out. Group means and standard deviations of demographic variables, medication and estimated Verbal IQ can be found in Table I.

2.2 MATERIALS

2.2.1 Cognitive Performance Indicator

The CPI (Nyman and Lundström, 2003) is a computerised assessment battery consisting of six neuropsychological tests: Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1958) (anterograde memory using verbal material), Continuous Performance Test (Rosvold *et al.*, 1956) (sustained attention, vigilance), Trail Making Test A & B (Spreen and Strauss, 1998) (visuomotor functions, attention, flexibility), Letter-Number Sequencing (Wechsler, 1997, 2000) (working memory), Vocabulary (VOC of WAIS III, measure of premorbid intelligence level) and the Wisconsin Card Sorting Test (Berg, 1948; Heaton *et al.*, 1993) (executive function).

2.2.2 Cogpack

Cogpack (Marker, 2001) is a computerised cognitive training program suitable for psychiatric as well as neurological patients. It consists of 64 exercises aimed at training visuomotor skills, executive functions, attention and memory. With the documented pitfalls of cognitive rehabilitation training in mind, the program offers advantages that appeared specifically useful in current experiment. The availability of practice trials that precede the actual training exercises, clarifies the task at hand and thus increases the chance of errorless learning. Adjustable difficulty-levels provide the possibility of balancing task strain on the one

Variable		Experimental condition	Control condition
Age		27.7 (6.6)	29.4 (8.1)
Sex (m/f)		9/6	10/5
Verbal IQ estimate		100 (22)	110 (28)
Years of diagnosis (M, (min/max))		5.26 (1/23)	4.47 (1/11)
Antipsychotic medication	Low dose	4	1
	Medium	9	12
	High	2	2
Classical antipsychotics only		0	2
Second generation antipsychotics		10	12
Treatment resistant cases (low-median dose Clozapine)		5	1
Combination with mood stabilizing agent		1	3

hand and current individual skill level on the other, reducing error as well. Feedback is given immediately after each individual trial and is provided visually as well as auditory. Moreover, some exercises offer the possibility of remediation of mistakes made immediately after the first series of trials are completed.

2.3 PROCEDURE

The design of the experiment was approved by the local scientific as well as the local ethical committee. The thirty voluntarily participating patients all signed the informed consent document, explaining the goal of the study and were randomly allocated to one of the two groups of each 15 participants (randomisation was done by use of random figures). A first assessment using the CPI took place for both conditions. After this, the members of the control condition followed the ward program, including regular occupational and movement therapy. Each member of the experimental group in addition received 12 individual sessions of computerized cognitive training, each session lasting one hour, using the Cogpack software program. The sessions took place at a frequency of 3 times a week, in a room deprived of other stimuli than the training material and in a one to one situation with their personal trainer (a schooled occupational therapist). The trainer functioned as an important initiating instance and motivational help by providing an extra source of verbal reward. Also, his presence made quick corrections possible, again stimulating chances of errorless learning. In the sixth week the second assessment of cognitive functions took place for both conditions, again using the CPI. The psychologist who carried out the assessments at the beginning and end of the experiment was unaware of the condition the patient had been

assigned to (single blind procedure). In addition, evaluation forms were handed to the patients in the experimental condition at the end of the 12th session. Each participant in the experimental condition was asked to evaluate the received cognitive training in terms of usefulness on the one hand and whether they found it enjoyable on the other, using two seven point scales.

2.4 DATA-ANALYSIS

Obtained data were analyzed using the Statistical Analysis System (SAS) version 8. A repeated measurement analysis of variance (ANOVA) was used in order to examine whether significant interaction effects (differences over time between the patients in the experimental versus the control group) could be observed. In light of the small number of observations, a non-parametrical approach using the Wilcoxon (Mann-Whitney U) Test was also run. Dividing $\alpha=0.05$ by the number of dependent variables examined (8), significance was defined at $p<0.006$. For two variables, Cohen's f^2 effect size (Cohen, 1998) was calculated, representing the proportion of total variance in the dependent variable explained by variation in the effect, divided by the proportion of total variance in the dependent variable due to error.

3. RESULTS

Table II presents means and standard deviations by condition for both the first as well as the second measurement. As can be seen in Table III (moment*condition), results revealed no significant improvements in the experimental group when

Variable	Experimental condition Measurement 1 (M, SD)	Control condition
RAVLT I-5	49.29 (9.09)	49.31 (11.22)
CPT Dprime	0.75 (0.54)	0.76 (0.59)
TMT-A	31.14 (14.02)	29.92 (9.11)
TMT-B	70.00 (24.58)	62.38 (14.71)
WCST Cat	2.36 (1.78)	3.38 (1.50)
WCST Pfout	9.36 (5.20)	7.23 (5.30)
LNS	10.29 (1.98)	10.08 (1.98)
VOC	9.58 (4.42)	12.00 (5.72)
	Measurement 2 (M, SD)	
RAVLT I-5	58.00 (8.93)	56.92 (13.85)
CPT Dprime	1.06 (0.72)	1.19 (0.84)
TMT-A	28.50 (13.59)	25.85 (8.39)
TMT-B	57.29 (18.51)	63.08 (17.57)
WCST Cat	3.21 (1.72)	3.38 (1.45)
WCST Pfout	9.14 (7.73)	7.46 (6.15)
LNS	10.14 (2.68)	10.69 (2.53)
VOC	13.67 (8.46)	12.56 (5.15)

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; CPT = Continuous Performance Test; TMT-A, TMT-B = Trail Making Test A & B; WCST = Wisconsin Card Sorting Test, Cat = number of categories completed, Pfout = perseverative errors; LNS = Letter-Number Sequencing; VOC = Vocabulary.

Dependent Variable		DF	F Value	Pr > F	Cohen's f^2
RAVLT 1-5	Condition	1	0.02	0.89	
	Moment	1	21.48	<.0001	
	Moment*condition	1	0.10	0.76	
CPT	Condition	1	1.18	0.29	
	Moment	1	1.15	0.29	
	Moment*Condition	1	1.17	0.29	
TMT-A	Condition	1	0.21	0.65	
	Moment	1	5.37	0.03	
	Moment*Condition	1	0.24	0.63	
TMT-B	Condition	1	3.58	0.07	
	Moment	1	3.58	0.07	
	Moment*Condition	1	4.45	0.05	0.18
WCST Cat	Condition	1	1.05	0.31	
	Moment	1	3.67	0.07	
	Moment*Condition	1	3.67	0.07	0.15
WCST Pfout	Condition	1	0.81	0.38	
	Moment	1	0.00	0.99	
	Moment*Condition	1	0.04	0.84	
LNS	Condition	1	0.04	0.84	
	Moment	1	0.41	0.53	
	Moment*Condition	1	0.70	0.41	
VOC	Condition	1	0.86	0.36	
	Moment	1	1.26	0.27	
	Moment*Condition	1	0.28	0.60	

compared to the control group on the RAVLT, CPT, TMT-A, LNS or VOC (ANOVA, $p < 0.006$). Two tendencies however can be observed. On one of the two measures correlated with executive function, the number of obtained categories of the WCST-64, a not statistically significant improvement was noted in the experimental group in comparison to the control group ($F(1,25) = 3.67$, $p = 0.07$). Interestingly perhaps, on the TMT-B, assessing primarily attention but also the ability to alternate between two types of stimuli and thus also correlated with mental flexibility (which is an executive function), a similar improvement was observed ($F(1,25) = 4.45$, $p = 0.05$). Similar results were obtained using the non-parametrical approach (Wilcoxon (Mann-Whitney U) Test: $p(\text{TMT-B}) = 0.06$, $p(\text{WCST-64 Cat}) = 0.07$). In addition, table III shows Cohen's f^2 effect sizes calculated for the number of obtained categories on the WCST-64 and for the TMT-B. For both variables the proportion equalled or exceeded 0.15, which is considered a medium effect (Cohen, 1988). On two seven point scales (Figure 1), the

participants in the experimental group thought of the software programme as rather enjoyable ($M = 5.21$, $Sd = 0.98$) and moderately useful ($M = 4.86$, $Sd = 1.46$).

4. DISCUSSION

Despite optimised training conditions, the immediate effects of our 12 one-hour sessions of cognitive remediation using the Cogpack Program seem to be limited. Because current findings can be described as preliminary considering the limited power of the experiment, one could argue that the two near-significant dependent variables ($P = 0.05$ for TMT-B and $P = 0.07$ for WCST Cat), That both showed a medium effect size, do deserve some attention. The German study by Sartory *et al.* (2004) revealed more robust effects of the Cogpack program on the same variables, namely processing speed and executive function (as well as on verbal learning). It is conceivable that this was made pos-

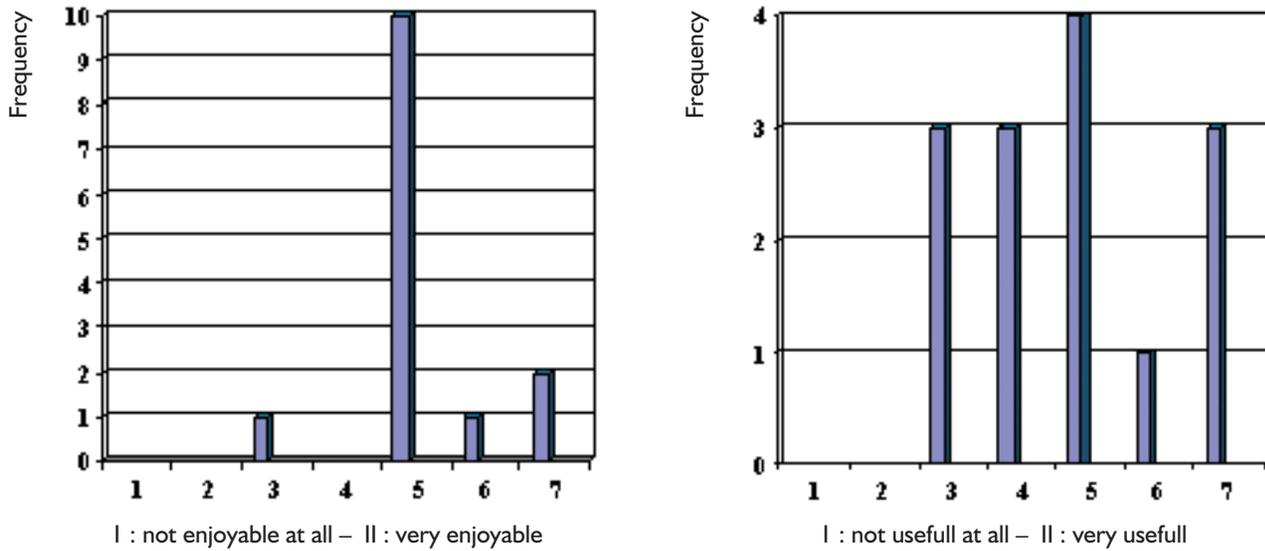


Figure 1 : reported level of enjoyability and reported level of usefulness in the experimental group.

sible by the larger number of participants (42 as opposed to 30). Also, although the total amount of training time in current experiment (12 hours) slightly exceeded the total time used in the Sartory *et al.* study (15x45min= 11.25 hours), the number of training sessions in current experiment was less (12 as opposed tot 15). There is some evidence that suggests that cognitive function may respond better top massed stimulation and exercise than to distributed training (Bell *et al.*, 2003). However, when the number of dependent variables (8) was taken into account (resulting in $p < 0.006$), the (near) statistical significance on both variables was lost altogether. In Sartory *et al.*'s study, statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Participants of the current experiment were inpatients. Although patients in the experimental group did rate the software programme as rather enjoyable, one could argue that motivational factors, which according to Medalia and Richardson (2001) play an important moderating role in treatment outcome, may be higher in an outpatient group due to the mechanism of self-se-

lection (only patients who are willing to travel to the hospital for each training session can be included). Next to possible differences in motivation, despite the fact that participants all were on stabilized medication, the nature of an inpatient's condition often is more acute. However, Sartory *et al.* (2005) find that previous (successful) cognitive remediation studies are divided among inpatients and outpatients, indicating that the patient status is not of importance (Satory *et al.* themselves did use inpatients in their own study). Also, in the Lindenmayer study (2008), subjects were inpatients.

In regard to the second goal of the experiment, patients did tend to enjoy the use of computer oriented cognitive remediation exercises and all but one patient in the experimental condition stayed involved during the four weeks of three weekly one-hour sessions. Considering the inherent difficulty of schizophrenic people in initiating and sustaining new behaviour and in affectively enjoying it, this might not be a trivial observation and deserve future research attention.

RÉSUMÉ

L'appréciation aussi que l'effet immédiat de 12 heures d'entraînement cognitive assisté par ordinateur (Cogpack) est évalué, en utilisant 30 patients Flamands présentant une schizophrénie. Les sujets étaient consignés à un des deux conditions (contrôle ou expérimentale) d'une façon randomisée. Au groupe expérimental, l'entraînement était adapté autant que possible par rapport des recommandations en littérature scientifique. Les fonctions neuropsychologiques étaient mesurés au début et à la fin de l'expériment. Les résultats révèlent que les patients aiment l'utilisation des exercices sur un ordinateur. Après correction pour le nombre des variables dépendent, les améliorations neuropsychologiques n'apparaissent pas significats.

SAMENVATTING

Zowel de appreciatie als het onmiddellijke effect van 12 sessies cognitieve training aan de hand van het Cogpack programma werd nagegaan binnen een groep van 30 Vlaamse patiënten met schizofrenie. Patiënten werden op zuiver toevallige wijze toegewezen aan een experimentele (bijkomende gecomputeriseerde cognitieve training) of een controleconditie (standaardbehandeling). Binnen de experimentele conditie werden de trainingsomstandigheden zoveel mogelijk afgestemd op de aanbevelingen vanuit recente literatuur. Het neuropsychologisch functioneren werd bij aanvang en na afloop in kaart gebracht. De resultaten tonen aan dat de patiënten in de experimentele conditie het gebruik van gecomputeriseerde cognitieve training appreciëren. Twee van de onderzochte afhankelijke variabelen, gerelateerd aan verwerkingsnelheid en executief functioneren, benaderden statistische significantie ($P=0.05$). Na correctie voor het aantal onderzochte afhankelijke variabelen echter, bleken deze verbeteringen niet meer significant.

RÉFÉRENCES

- Abdel-Baki, A., Nicole, L.** 2001. Schizophrénie et psychotherapies cognitivo-comportementales. *Revue Canadienne de Psychiatrie* 46, 511-521.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E., Kanh, R.** 1999. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 156, 1358-1366.
- Bell, M., Bryson, G., Wexler, B.E.** 2003. Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108, 101-109.
- Bellack, A.S., Blanchard, J.J., Murphy, P., Podell, K.** 1996. Generalization effects of training on the Wisconsin Card Sorting Test for schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 19, 189-194.
- Bender, S., Dittman-Balcar, A., Prehn, G., Thienel, R., Persers, S., Gastpar, M.** 2004. Subjective experience of a computer-assisted cognitive training by patients with schizophrenia. *Nervenarzt*, 75 (1): 44-50.
- Berg, E.A.** 1948. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology* 39, 15-22.
- Cohen, J.** 1998. *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (2nd ed). Erlbaum, New York.
- Green, M.F.** 1993. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? *American Journal of Psychiatry* 150 (2), 178-187.
- Hagan, J., Jones, D.** 2005. Predicting drug efficacy for cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31, 830-853.
- Harvey, P.D., Keefe, R.S.** 2001. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 158 (2), 176-184.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G.** 1993. *Wisconsin Card Sorting Test manual*. Revised and expanded. Psychological Assessment Resources Inc., Odessa, Florida.
- Heinrichs, R. W., Zakzanis, K.K.** 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426-445.
- Koren, D., Seidman, L.J., Goldsmith, M., Harvey, P.D.** 2006. Real-world Cognitive and metacognitive dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediating) more "right stuff". *Schizophrenia Bulletin* 32, 310-326.
- Kurtz, M., Seltzer, J. C., Shagan, D.S., Thime, W.R., Wexler, B. E.** 2006. Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: What is the active ingredient? *Schizophrenia Research*, 89, 251-260.
- Lindenmayer, J.P., McGurk, S. R., Muser, K. T., Khan, A., Wance, D., Hoffman, L., Wolfe, R., Haiyi, X.** 2008. A Randomised Controlled Trial of Cognitive Remediation Among Inpatients With Persistent Mental Illness. *Psychiatric Services*, 59 (3), 241-247.
- Marker, K.** 2001. *Cogpack Version 6.9: Program Manual*. Marker Software, Lادنburg.
- McGrath, J., Hayes, R.L.** Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD000968. DOI: 10.1002/14651858. CD000968.
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., DeRosa, T. J., Wolfe, R.** 2009. Work, Recovery, and Comorbidity in Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial of Cognitive Remediation. *Schizophrenia Bulletin*, 35 (2), 319-335.
- Medalia, A., Dorn, H., Watras-Gans, S.** 2000. Treating problem-solving deficits on an acute care psychiatric inpatient unit. *Psychiatry Research* 97, 79-88.
- Medalia, A., Revheim, N., Casey M.** 2000. Remediation of memory disorders in schizophrenia. *Psychological Medicine* 30, 1451-1459.
- Medalia, A., Revheim, N., Casey, M.** 2001. The remediation of problem solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 27 (2), 259-285.
- Medalia, A., Richardson, R.** 2005. What predicts a good response to Cognitive Remediation Interventions? *Schizophrenia Bulletin* 31, 942 - 953.
- Meltzer, H.Y., McGurk, S.R.** 1999. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25 (2), 233-255.
- Nyman H, Lundström P.** 2003. Cognitive performance indicator. A brief neuropsychological test battery for patients with schizophrenia. http://www.hubin.org/conferences/2003/scnp/juanlespins/posters/nyman_lundstrom.pdf
- O'Carroll, R., Russell, H., Lawrie, S., Johnstone, E.** 1999. Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychological Medicine* 29, 105-112.

- Pantelis, C., Barnes, T., Nelson, H., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A., Robbins, T.** 1997. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 120, 1823-1843.
- Patterson, T. L., Leewenkamp, O. R.** 2008. Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 100: 108-119.
- Rey, A.** 1958. L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France, Paris.
- Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome, E.,D.,Jr., Beck, L.H.** 1956. A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 20, 343-350.
- Rund, B., Landro, N., Orbeck, A.** 1997. Stability of cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatric Research* 69, 131-141.
- Sartory, G., Zorn, C., Groetzinger, G., Windgassen, K.** 2005. Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 75, 219-223.
- Silverstein, S., Menditto, A., Stuve, P.** 2001. Shaping attention span: an operant conditioning procedure to improve neurocognition and functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 27 (2), 247-255.
- Spreeen, O., Strauss, E.** 1998. *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary* (2nd ed). Oxford University Press, New York.
- Velligan, D. I., Kern, R. S., Gold, J. M.** 2006. Cognitive rehabilitation for schizophrenia and the putative role of motivation and expectancies. *Schizophrenia Bulletin* 32: 474-485.
- Wechsler, D.** 1997. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Wechsler, D.** 2000. *WAIS III Nederlandstalige bewerking. Afname en Scoringshandleiding*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C., Everitt, B.** 1999. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(2), 291-307.
- Wykes, T., Van der Gaag, M.** 2001. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis – Cognitive Remediation Therapy (CRT)? *Clinical Psychology Review* 21, 1227-1256.

« RESTER EST PLUS IMPOSSIBLE ENCORE QUE DE PARTIR » APPARTENANCES ET SÉPARATIONS DANS L'UNIVERS DE M. DURAS

“TO REMAIN IS MORE IMPOSSIBLE STILL THAN TO LEAVE”: MEMBERSHIPS AND SEPARATIONS IN THE UNIVERSE OF M. DURAS

David Tordeurs¹, Pascal Janne², Michel Legrand (†)³, Christine Reynaert⁴, Nicolas Zdanowicz⁴, Jean-Paul Roussaux⁵

LITERATURE AND PSYCHOLOGY ARE OFTEN LINKED TO CLARIFY CERTAIN CONCEPTS WHOSE LIMITS AND DEFINITIONS REMAIN FUZZY AND POPULARIZED. THE OBJECTIVE OF THIS ARTICLE IS TO APPROACH THEM STARTING FROM A READING OF THE WORK AND LIFE OF MARGUERITE DURAS. THE SWAYING OF THE PLANETS, THE UNDULATION OF THE RELATIONSHIPS AND THE AIMLESS WANDERING OF THE PERSON ALL BRING INTO QUESTION THE FEELING OF BELONGING WHICH ENGAGES THE INDIVIDUAL AND SETS HIM IN MOTION TOWARDS OTHERS. AS THE TITLE MENTIONS, SOMETIMES BELONGING APPEARS MORE PAINFUL THAN SEPARATION. WE WILL SEE, WITH THE DURAS' BOOKS, HOW SEPARATION, AT THE CORE OF THE MAJORITY OF THE REQUESTS WITHIN OUR PRACTICE, CAN BOND TO OUR SENSE OF BELONGING.

Key words: membership, separation, literature, couple

INTRODUCTION

« *Nous ne nous séparons que de ce à quoi nous avons appartenu* » est une phrase fréquemment citée lors de nos réunions cliniques. L'appartenance et la séparation sont effectivement indissociables si l'on souhaite aborder une réflexion sur ces concepts.

« *J'étais autrefois bien nerveux. Me voici sur une nouvelle voie : Je mets une pomme sur ma table. Puis je me mets dans cette pomme. Quelle tranquillité !* »

Ces quatre lignes sont les premières de *Lointain intérieur*, de Henri Michaux, publié en 1938 dans le même volume que le célèbre *Plume*.

Qui prétend s'appartenir, c'est-à-dire, si l'on veut bien entendre ce qu'ajoute au verbe sa forme pronominale, se tenir à part : je *m'à part tiens*, je me *tiens à part*, non seulement à *part vous*, mais aussi à *part moi* en tant que sujet socialement constitué, identifié ; je me tiens à part jusqu'au point de pouvoir entrer dans une pomme et devenir - inaccessible, intouchable, séparé. Nous sommes ici d'emblée précipités dans le paradoxe de la séparation, car si je me tiens ainsi à part, c'est pour me retrouver, me rejoindre - quelle tranquillité ! Il faudrait citer

l'ensemble de ce texte d'Henri Michaux, et il est en tout cas indispensable de reprendre les dernières lignes, d'une part, parce qu'elles donnent à penser que joue effectivement ici un mouvement, non seulement de libération, mais aussi d'émancipation, puissance contre puissance, et d'autre part, parce que dans une histoire de pomme, c'est évidemment la chute qui compte :

« *Mieux ! M'étant à tel point fortifié, je lancerais bien un défi au plus puissant des hommes. Que me ferait sa volonté ? Je suis devenu si aigu et circonstancié, que, m'ayant en face de lui, il n'arriverait pas à me trouver* ».

Si nous percevons, dans le texte de l'auteur belge, l'inévitable lien entre l'appartenance et la séparation, nous nous rendons compte également que ce mouvement d'émancipation qui consiste à s'appartenir entraîne de facto une autre appartenance - celle de la pomme.

Cet article vise à définir ce que certains nomment le sentiment d'appartenance au moyen d'une lecture dynamique des romans et de la biographie de Marguerite Duras. Nous vous proposons de vous laisser happer par l'univers durassien et la lecture que nous avons voulu lui donner.

¹ Docteur en psychologie, Cliniques universitaires UCL Mont-Godinne

² Professeur en psychologie, Cliniques universitaires UCL Mont-Godinne

³ Professeur en psychologie, Université catholique de Louvain

⁴ Psychiatre, Professeur, Cliniques universitaires UCL Mont-Godinne

⁵ Psychiatre, Professeur, Université catholique de Louvain

Adresse : David Tordeurs – Service de Médecine Psychosomatique, Cliniques universitaires UCL Mont-Godinne, Avenue Dr. G. Therasse 1, B 5530 Yvoir –
Tel : 00 32 81 37 51 ; Fax : 00 32 81 37 51 ; e-m@il : david.tordeurs@uclouvain.be

Nous verrons également le sens que l'auteure confère à la séparation. Le couple, le tiers dans la relation, la place à prendre et à ne pas prendre, la mort et la folie seront ainsi approchés sous un angle psychologique.

Mais rentrons d'emblée dans le vif du sujet.

DE L'APPARTENANCE...

Selon Guertin (1987), le sentiment d'appartenance est un processus interactif par lequel les individus sont inter-reliés et se définissent en rapport les uns avec les autres en fonction de champs d'intérêts et d'affinités. Impossible donc de ne pas penser le relationnel lorsqu'on évoque l'appartenance. Neuburger (2003) lui confère, d'ailleurs, une caractéristique proche de la pomme de Michaux : « *l'appartenance, c'est ce qui sublime la relation, autrement dit, qui la contient. Toutes les appartenances ne sont pas équivalentes, les sujets nécessitent pour se structurer des appartenances diversifiées qui sont de trois types: familial, fraternel et de couple, qui contiennent les relations également diversifiées* ».

Le contenant, chez Marguerite Duras, c'est la mer...

... AU COUPLE

Le couple durassien est sur un bateau. C'est un bateau à voile, sans moteur, à la poursuite du vent. Il est en mouvement ; le rythme des vagues, l'ondulation de la mer, l'envol de la houle, la rencontre des bleus ne modifient en rien la platitude de l'éternel horizon. Le bateau tangue, les marins sont vivants, la mer les rend vivants. Oui, le bateau bouge mais malgré les efforts, le sentiment est qu'il n'avance pas... et de toute façon où irait-il ?

Impossible de passer à côté de cette continuelle évocation de la mer dans ces couples devenus, eux aussi, flottants. Ils y sont a(e)ncrés. Marguerite Duras, comme dans *L'amour* (1971), nous emmène toujours en croisière ; il suffit d'accepter de se laisser embarquer...

« L'histoire. Elle commence.

Elle a commencé avant la marche au bord de la mer, le cri, le geste, le mouvement de la mer, le mouvement de la lumière.

Mais elle devient maintenant visible.

C'est sur le sable que déjà elle s'implante, sur la mer ».

Dans *L'amant* (1980) et *L'amant de la Chine du Nord* (1991, p. 35), tout commence là aussi près de la mer, sur un bac :

« C'est le fleuve.

C'est le bac sur le Mékong. Le bac des livres.

Du fleuve ».

D'autres histoires de la rencontre débutent là et paraissent n'éclorer que là, sur cette base flottante, « *sur le fleuve* ». Flot-

tante, la relation l'est déjà. C'est là également que tout se termine, sur un paquebot « *suspendu dans les eaux lourdes des zones profondes de la mer* » (*L'amant de la Chine du Nord*, 1991 ; p. 240). L'histoire d'amour est baignée, elle naît et se meurt sur le fleuve ou dans la mer mais n'est jamais désancrée ; les contraintes exercent trop de pression et ici encore « *rester est plus impossible encore que de se quitter* ». Elle existe, elle est là mais elle flotte, elle ne démarre pas. Cela la ferait avancer. Non, elle n'avance pas, elle n'est mue que par le rythme saccadé des flots qui, par ses allers, appellent déjà les retours pourtant devenus impossibles et qui rendent cependant la relation vivante.

L'eau, les marées, la mer... ne se séparent jamais des couples durassiens. Dans certains romans, le titre est déjà évocateur de la croisière et du flottement : *Navire Night* (1979), *Le marin de Gibraltar* (1952), *La femme du Gange* (1973)... La mer est source de crainte et les sens qu'elle suscite diffèrent avec les rencontres et les départs de la vie de Marguerite Duras.

Nous ne pouvons rester muets devant la signification et l'utilisation des mots choisis par Marguerite Duras. Cela fait appel à l'interprétation, notre interprétation mais « le jeu, pensons-nous, en vaut la chandelle ».

Le lien symbolique, sonore, et orthographique qui existe entre la mer et la mère est évident. A ces homonymes, nous devons ajouter un prénom pour compléter le lien : Marie, la mère de Marguerite.

Dans un premier temps, avant 1970 (*Le marin de Gibraltar* (1952), *le Vice-consul* (1965), *Les petits chevaux de Tarquinia* (1953), *Un barrage contre le Pacifique* (1950)), la mer est crainte, prisée et méprisée. Cette mer qui nous invite au voyage devient essentiellement un moyen de séparation et de rupture. Elle le restera dans toute l'œuvre de Duras. C'est la mer et les Océans qui ont longtemps séparé Marie de Marguerite mais aussi, très tôt, Marguerite de son père. Le lien pluriel enrichit toutes les thématiques durassiennes toujours bercées par la mer (Adler, 1998, p. 35). « Mer, mère, Marie » interroge cette angoissante assurance d'un contenant affaibli par la perte : celle d'un mari, père de Marguerite. Ceci permet d'aborder la séparation qui, comme la marée, oscille entre le haut et le bas, entre la fusion et la rupture. Cette mer n'est pas que séparation, elle est aussi réalité cruelle d'un espace bleuté dont les vagues viennent tour à tour se briser sur des écueils, solides rochers maintenant liés à la mer dans cette rencontre aussi violente qu'inattendue :

«...La houle devint profonde et puissante et le bateau cisailait sa surface un peu comme il pouvait, il allait de-ci, de-là, comme un insecte, toujours entraîné vers la côte. La moindre inattention et il aurait été envoyé à la volée contre les falaises. (...)

Mais Diana cria qu'il fallait partir.

- Vous ne savez pas, dit Diana, que nous ne sommes pas des gens à pouvoir supporter le fond de la mer ? »

(Les petits chevaux de Tarquinia, 1953 ; p. 131)

Un couple se forme entre la mer, toujours crainte, et les pierres de la falaise dont l'imposante rigidité provoque remous et tumultes. Cette rencontre relie la mer et les rochers comme elle exclut ceux qui s'aventurent à proximité.

Pour Marguerite Duras, la place du père est rapidement laissée vacante, c'est son frère aîné qui s'y glisse (*Savannah Bay* (1982) et *Des journées entières dans les arbres* (1976)). Le frère aîné se prénomme... Pierre. Le « père », les pierres et Pierre résonnent en nous. Un couple se façonne sous les yeux de Marguerite, passive et impuissante comme le bateau dans *Les petits chevaux de Tarquinia* (1953). La relation est là, entre la mer et les pierres, entre la mère et le « père », entre Marie et Pierre dans une rencontre aussi retentissante que le bruit des vagues désabusées devant la rudesse d'une roche indestructible.

« Je suis entrée dans la mer jusqu'à l'endroit où la vague éclate. Il fallait traverser ce mur courbé comme une mâchoire lisse, un palais qui laisse voir une gueule en train de happer, pas encore refermée. La vague a une taille à peine moins haute que celle d'un homme. Mais celle-ci ne se départage pas ; il faut se battre avec cette taille qui se bat sans tête et sans doigts. Elle va vous prendre par-dessous et vous traîner par le fond à trente kilomètres de là, vous retourner et vous avaler. Le moment où l'on traverse : on surgit dans une peur nue, l'univers de la peur. La crête de la vague vous gifle, les yeux sont deux trous brûlants, les pieds et les mains sont fondus dans l'eau, impossible de les soulever, ils sont liés à l'eau avec des nœuds, perdus. (...) »

On est les yeux dans les yeux pour la première fois avec la mer. On sait avec les yeux d'un seul regard. Elle vous veut tout de suite, rugissante de désir. Elle est votre mort à vous, votre vieille gardienne. C'est donc elle qui depuis votre naissance vous suit, vous épie, dort sournoisement à vos côtés et qui maintenant se montre avec cette impudeur, avec ces hurlements ? »

(La vie tranquille, 1944 ; p. 144).

Comment éviter cette lente agonie ? Comment se frayer un chemin ? Comment se faire une place entre sa mère et son frère, entre la mer et la falaise ? Doit-elle s'en faire une ? Oui, pour Marguerite Duras, c'est vital ; c'est ça ou mourir. Mais même s'il n'y a pas de place entre la mer et la falaise, elle se voit contrainte d'y rester :

« Une fois le bateau amarré, l'homme, Ludi et ensuite Gina, s'en allèrent vers le large, en nageant de toutes leurs forces. Diana resta près de Sara, allongée dans la mer. Ici, il n'y avait plus d'algues mais seulement les galets qui blessaient les pieds. L'eau était pure et vive comme un alcool »

(Les petits chevaux de Tarquinia, 1953 ; p. 132).

Le temps s'arrête, les pieds se blessent. Il faut désormais « supporter le vide de l'univers, le balancement des planètes et celui des vagues et leur silencieuse indifférence à l'endroit de votre douleur » (*La vie matérielle*, 1987 ; p. 25). Et l'alcool aide à cela.

Le ravissement de Lol V. Stein (1964) s'écrit, l'alcool se boit de plus en plus et pourtant la réalité, petit à petit, se meut. La pierre restera pierre et la mer poursuivra, comme le vent, dans la vanité des vanités, son insaisissable va et vient qui n'acquiert du sens qu'au sein même de leur union. Cependant, la réalité se meut :

*« Il fallait descendre la falaise
Vaincre la peur
Le vent soufflé du continent il repousse
L'océan
Les vagues luttent contre le vent
Elles avancent
Ralenties par sa force
Et patiemment parviennent
A la paroi*

*Tout s'écrase »
(Les mains négatives in Navire Night, 1979 ; p. 100)*

Un chemin s'est ouvert. La mère est décédée, déjà, et Pierre, le frère aîné meurt au début des années 70. Un chemin s'ouvre dans cette indissoluble union ; il ne sépare personne, il réconforte, il apaise, il donne du sens, un autre sens à cette rencontre. Marguerite Duras, dans *L'amour* (p. 31) écrit en 1971, évoque l'amour autrement, la mer différemment :

« Ainsi, chaque jour, doivent-ils courir la distance, l'espace des sables de S. Thala. Ils disparaissent, ils tournent du côté de la rivière. Ils contournent, ils évitent, ils ne pénètrent pas dans l'épaisseur de pierre ».

Et c'est dans *La femme du Gange* (1973) que nous découvrons le mieux ce chemin, ce contournement, encore enfoui. Du couple, dans le film, et de la présence continue de la mer, Marguerite Duras dira ceci : « ils marchent ou ils avancent avec la mer. Leurs mouvements sont des mouvements de marée. Ils sont face à la ville et la ville se présente comme monolithique, comme un bloc. Ils ne s'ennuient pas. Ils marchent avec intérêt. Leur regard, c'est un regard pur, un regard sans aucun support : regarder la mer, c'est regarder le tout. Et regarder le sable, c'est regarder le tout, un tout. Ils sont là depuis très longtemps lorsque le film arrive, et ils sont là encore... enfin ils sont encore là pour moi alors que le film est fini. Quand je pense à la Femme du Gange, ils sont là, ils sont encore dans cette marche incessante, ils sont en train de parcourir les étendues de sable » (*Les lieux de Marguerite Duras*, 1977 ; p. 87). La mer, c'est Marie, la ville c'est Pierre et les étendues de sable, c'est Marguerite : « le pays de personne, sans nom » (*ibid.*, p. 82).

Marguerite Duras ne se bat pas pour acquérir une place, elle n'en aura jamais aucune dans cette relation fusionnelle ; le sable,

chemin possible entre la mer et la falaise, est un lieu de passage, un lieu intermédiaire : « *ils déambulent là, toute la journée, dans les sables et la nuit. Ils n'habitent pas. Et la déambulation dans les sables, c'est la déambulation pure, animale* » (ibid., p. 84).

Le premier couple, la première inscription symbolique du couple dans la vie de Marguerite Duras n'était pas celle entre un père et une mère mais celle entre son frère et sa mère ; relation forte, fusionnelle et impérativement flottante qui laisse l'autre, le tiers, en gravité, en apesanteur, en manque de re-p(m)ère, dans un univers vide, dans le balancement des planètes. Le tiers ne sépare pas, il n'est que le spectateur invité, il ne triangule rien, il est partie intégrante du couple et de son équation relationnelle (Caillé, 1996, 2001).

...VERS SON APPARTENANCE ?

C'est peu après le décès de la mère, en 1958, que Marguerite Duras, à 44 ans, fait l'acquisition d'une maison à Neauphle-le-Château : « *la maison, c'est la maison de famille, c'est pour y mettre les enfants et les hommes, pour les retenir dans un endroit fait pour eux, pour y contenir leur égarement, les distraire de cette humeur d'aventure, de fuite qu'est la leur depuis les commencements des âges* » (*La vie matérielle*, 1987 ; p. 53). La maison, comme la mère de Winnicott, comme Jacques Hold dans *Le Ravisement de Lol V. Stein* (1964), contient et (re)tient. C'est une pomme ! Elle contient et tient la folie et l'amour en même temps qu'elle permet l'existence. La famille et la maison sont le noyau duquel on ne s'éloigne pas chez Duras ; c'est aussi une demeure, l'endroit où tout débute et où l'on meurt : « *il y a des familles qui, lorsqu'elles ont une grande maison, gardent tout pendant trois siècles, les enfants, Monsieur le Comte, le maire du village, les robes, les jouets. J'ai jeté, et j'ai regretté. Je crois que toutes les femmes souffrent de ça, de ne pas savoir jeter, se séparer. Mais si on ne jette pas, si on ne se sépare pas, si on veut garder tout le temps, on peut passer sa vie à ranger, à archiver la vie* » (*La vie matérielle*, 1987, p. 53).

Mais, justement, se séparer et jeter n'est-ce pas mettre en question le sentiment d'appartenance que nos rituels tentent de préserver en même temps que le mythe familial ? L'appartenance paraît toujours impossible mais le sentiment est fort à tel point qu'on le défend et le protège. Appartenir c'est ne rien lâcher, ne rien jeter, c'est garder. Ainsi, le fait de ne rien jeter, de ne pas se séparer maintient en « vie » ce désir d'appartenance. Et de toute façon... « on ne peut se séparer que de ce à quoi on a appartenu ».

Marguerite Duras n'appartient pas à sa famille ; elle a toujours été en recherche de cette appartenance fuyante, jamais tout à fait acquise. Elle n'appartient ni à la France ni à l'Indochine ; elle n'appartient pas à cette famille formée autour du couple mère-fils, elle ne se laisse appartenir d'aucun homme que ce soit dans *Hiroshima, mon amour* (1960), *L'amant* (1984) ou Mr Jo dans *Un barrage contre le Pacifique* (1950)... Elle ne s'appartient pas davantage lorsqu'elle s'adonne à l'alcool, ce rituel qui, à la fois, l'inscrit et la désinscrit de cette pseudo-appartenance.

L'appartenance n'est donc jamais chose acquise ; elle impose toujours la quête, la recherche d'une place : « *je ne comprends pas qui est à ma place* » (*Le ravisement de Lol V. Stein*, 1964 ; p. 138).

C'est de cela et de rien d'autre dont il est question dans *La vie tranquille* (1944) :

« *J'ai choisi de rester à Bugues pour toujours. Aussitôt après il n'y a pas un coin du monde où je ne voudrais pas ne pas aller. Je me dis que ce n'est pas la peine. Que d'autres que moi sont mieux indiqués pour s'en aller. Aussitôt après, je sais que non. Que personne n'est mieux faite que moi pour s'en aller. Une fois pour toutes je voudrais me décider. Je voudrais choisir de m'aimer. Et pouvoir sourire. Pourtant elle existe. Elle existe celle-que-j'aime et qui me plaît. Je voudrais la mettre à l'abri de ma tête. La trouver, l'appivoiser... Je voudrais en même temps les quitter pour toujours et y rester... Non rien n'est bouché tout à fait à ce qui n'est pas encore mort. Dans demain j'aurai ma place aussi. Que je le veuille ou non. Je pourrais essayer de m'arrêter là sous la pluie et refuser d'avancer mais ça ne servirait à rien* »

(*La vie tranquille*, 1944 ; p. 199).

Lutter pour prendre une place, lutter durant des années à côtoyer le vide, les frontières de la vie pour s'apercevoir que cette place, on la prend dans la mort des autres, quand la mer se retire et laisse la plage s'étendre. La mère, selon Laure Adler (1998), reste le thème majeur des romans de Duras. Pourquoi ? Pour lui dire : « je t'aime », « j'existe » ou pour lui renvoyer comme dans *Hiroshima, mon amour* (1960) : « *regarde-moi comme je t'oublie, comme je t'oublierai* ». Elle ne recevra jamais cette reconnaissance espérée, elle restera toujours en quête de ce contenant dans lequel elle cherche à se loger. Elle attendra : « *la plaine était étroite et la mer ne reculerait pas avant des siècles* » (*Un barrage contre le Pacifique*, 1950 ; p. 101). Mais elle ne veut pas attendre :

« *Et c'était là la chose importante : il fallait avant tout se libérer de la mère qui ne pouvait pas comprendre que dans la vie, on pouvait gagner sa liberté, sa dignité, avec des armes différentes de celles qu'elle avait crues bonnes. (...) La mère avait eu tellement de malheurs que c'en était devenu un monstre au charme puissant et que ses enfants risquaient, pour la consoler de ses malheurs, de ne plus jamais la quitter, de se plier à ses volontés, de se laisser dévorer à leur tour par elle. Il n'y avait pas deux façons, pour une fille, d'apprendre à quitter sa mère* ».

(*Un barrage contre le Pacifique*, 1950 ; p. 158).

Cette place ne peut se définir qu'entre le mouvement aléatoire des vagues de la mer et l'imposante falaise. Mais le sol, dont

on sait déjà qu'il est infertile, est aussi instable. Et lorsqu'on ne parvient pas à s'ancrer, on est contraint au flottement et au départ...

« Déjà, à force de voir tant de films, tant de gens s'aimer, tant de départs, tant d'enlacements définitifs, tant de solutions, tant et tant, tant de prédestinations, tant de délaissements cruels, certes, mais inévitables, fatals, déjà ce que Suzanne aurait voulu c'était quitter la mère. »

(Un barrage contre le Pacifique, 1950 ; p. 175).

... À UN TRIANGLE ?

Chez Marguerite Duras, il n'y a pas de triangulation ; le tiers, s'il existe, est toujours invité, il va et vient comme la vague, comme l'Océan sur les rochers, comme l'alcool et son manque, ... Cependant, sans le tiers, pas de relation chez Duras. Commentant *Le ravisement de Lol V. Stein* (1964), elle nous livre ceci : « Blanchot m'a reproché de m'être servie d'un intermédiaire avec Lol V. Stein. Or moi, Lol V. Stein, je ne peux la saisir que lorsqu'elle est engagée dans une action avec un autre personnage, que je l'écoute et que je la regarde ». Blanchot étonne Duras ; en effet, lorsqu'on lit ses romans de la rencontre amoureuse, on sent que ce tiers est indispensable à l'ambiance et au décor. Il s'agit d'un spectateur. Une histoire naît, vit et meurt devant ce tiers impuissant seulement invité mais sans lui, pas de spectacle, pas d'amour.

Tout prend naissance au sein d'un triangle qui se résorbe avant de laisser place à la relation, la vraie, celle dont le tiers est spectateur, passif. Jamais il n'intervient, ne propose ou suggère ; il est là, regarde et reste cependant complètement investi. Il est le garant de l'ambiance comme dans ce passage du début de *L'amour* (1971, p. 9) :

«... Entre l'homme qui regarde et la mer, tout au bord de la mer, loin, quelqu'un marche. Un autre homme. Il est habillé de vêtements sombres. A cette distance son visage est indistinct. Il marche, il va, il vient, il va, il revient, son parcours est assez long, toujours égal.

Quelque part sur la plage, à droite de celui qui regarde, un mouvement lumineux : une flaque se vide, une source, un fleuve, des fleuves, sans répit, alimentent le gouffre de sel.

A gauche, une femme aux yeux fermés. Assise.

L'homme qui marche ne regarde pas, rien, rien d'autre que le sable devant lui. Sa marche est incessante, régulière, lointaine.

Le triangle se ferme avec la femme aux yeux fermés. Elle est assise contre un mur qui délimite la plage vers sa fin, la ville.

L'homme qui regarde se trouve entre cette femme et l'homme qui marche au bord de la mer.

Du fait de l'homme qui marche, constamment, avec

une lenteur égale, le triangle se déforme, se reforme, sans se briser jamais.

Cet homme a le pas régulier d'un prisonnier.

...

L'homme marche toujours, il va, il vient, devant la mer, le ciel, mais l'homme qui regardait a bougé.

Le glissement régulier du triangle sur lui-même prend fin :

Il bouge.

Il se met à marcher.

Quelqu'un marche, près.

L'homme qui regardait passe entre la femme aux yeux fermés et l'autre au loin, celui qui va, qui vient, prisonnier. On entend le martèlement de son pas sur la piste de planches qui longe la mer. Ce pas-ci est irrégulier, incertain.

Le triangle se défait, se résorbe. Il vient de se défaire : en effet, l'homme passe... »

L'homme, le tiers n'est que le spectateur, il est « l'homme qui regarde ailleurs : la mer ». Il passe mais il reste là. Le triangle n'est plus ; en mouvement, il laisse place au relationnel, à l'histoire d'amour, au couple.

Le tiers dans les couples durassiens est bien présent mais il n'occupe pas une place, il ne joue pas un rôle déterminant, il rend simplement compte d'une ambiance. Marguerite Duras sait que le couple est indissoluble ou, en tout cas, elle l'envisage comme tel ; elle sait que la falaise ne s'écarte pas du rivage et qu'elle définit la mer. Elle n'y touche pas ; la mort lui a permis d'en suggérer une relecture. La mer est toujours là ; bien sûr elle suggère moins le voyage et ne détruit plus les barrages mais elle est là. Et la falaise est devenue un immeuble ou une ville qui reste de toute façon monolithique. On ne change pas les personnes mais la relation peut se voir donner un autre sens. On parle alors, d'étendue et d'espace, de mouvement, de marches incessantes, de l'alcool, de psychothérapie, ... d'un accès au champ des possibles.

Ainsi, la mer vient-elle créer du lien et le rompre également ; on s'y ancre et désancre, mais le plus souvent on y erre. C'est le lieu de la recherche et de la quête. Le point de départ, l'enfance, est lointain et l'arrivée, la mort, reste intangible. On s'aperçoit, alors, dans ce désert bleuté, de l'immense solitude qui envahit le personnage amoureux : seul dans l'amour pour cet homme épris d'Anna dans *Le marin de Gibraltar* (1952) et seul devant l'irréremédiable dans le *Navire Night* (1979) : « la solitude, ça veut dire aussi : ou la mort, ou le livre. Mais avant tout, ça veut dire l'alcool » (*Ecrire*, 1993 ; p. 19). L'alcool, l'écriture, la mort ne comblent pas la solitude, ils la complètent.

...AUX SÉPARATIONS

Les plages de sable, que la mer en se retirant laisse à ceux qui veulent bien s'y promener, s'étendent à l'infini... à l'indéfini dans les romans de Marguerite Duras. Cette image qui réunit

l'âpreté de la falaise, les espaces de sable et la mouvance de la mer dans une même perception est surtout celle d'un nouveau cadre laissé à l'espoir ou au désespoir. Les éléments ne sont pas figés, et sans les modifier quant à leurs caractéristiques profondes, il est possible de s'y glisser de telle sorte qu'une reviviscence spatiale et temporelle devienne maintenant imaginable.

L'analyse des textes de Marguerite Duras nous a montré qu'au fil des années, un chemin se dessine et les espaces s'ouvrent. Voyons, avec les concepts d'appartenance et d'indifférenciation comment il devient possible d'évoquer la séparation.

Appartient-elle, Marguerite Duras, à ce couple formé par la mer - sa mère - et la falaise - son frère ? Jamais tout à fait mais des tentatives sont envisagées pour asseoir cette appartenance qui se meut, via des rituels, en un long parcours sans fin. Décrivons ce cheminement qui conduit à l'appartenance dans une insoutenable acceptation de la séparation.

Dans ces passages de *La vie tranquille* (1944) et d'*Un barrage contre le Pacifique* (1950), résonne cette difficulté de partir, de se séparer autrement que dans l'imaginaire. Le désir de quitter devient de plus en plus présent, de plus en plus pressant et pesant mais il paraît inconcevable étant donné qu'on ne se sépare que de ce à quoi on a appartenu. D'autres moyens, lorsque l'imaginaire ne suffit plus, sont évoqués dans les romans de Marguerite Duras pour signifier cette impossible séparation née d'une appartenance toujours flottante. La rupture physique, celle de la mort ou de la distance géographique, devient l'unique façon d'apprendre à une fille à quitter sa mère.

Dans **la mort** d'abord : « *séparés toi et moi, on sera comme des morts. C'est pareil* » (*La pluie d'été*, 1990 ; p. 129). Du sentiment exacerbé d'appartenance, de la mise en place de rituels, de l'évocation de la séparation et de l'indispensable rupture, nous aboutissons à cette mort comme autre solution, *ultima forsan*!. La séparation possible, c'est la rupture, c'est la mort... dans la mort :

« *La mère avait été d'accord avec l'institutrice, elle avait dit que ça tombait bien, que tous ses brothers et sisters devaient s'habituer à l'absence d'Ernesto. La mère avait dit qu'un jour ou l'autre il aurait bien fallu qu'ils se passent d'Ernesto, que d'ailleurs un jour ou l'autre tous seraient séparés de tous et pour toujours. Que d'abord, entre eux, tôt ou tard, il se produirait des séparations isolées* »

(*La pluie d'été*, 1990 ; p. 17).

Et plus loin :

« *depuis lors, elle veut plus rien savoir. Elle dit qu'Ernesto un jour ou l'autre il va nous quitter. Elle, elle dit qu'elle préfère mourir* »

(*La pluie d'été*, 1990 ; p. 86).

Et la mort donne vie dans la biographie et la bibliographie de Marguerite Duras. Elle est, en tout cas, vécue comme une libération, une séparation possible. Toujours, elle remet en question, elle redimensionne, elle reconfigure, elle oriente le changement ; d'une vie tumultueuse, comblée par les péripéties, les dangers, les malheurs et narrée dans *Un barrage contre le Pacifique* (1950), nous sommes à la recherche maintenant de l'apaisement dans *La vie tranquille* (1944) qui nous projette dans la vie d'une famille suite au décès d'un frère. C'est là, dans la mort, celle de Pablo, le frère cadet, que l'écriture, comme l'alcool par ailleurs, prend sens et naissance. C'est également après la mort de sa mère qu'est publié *Le ravissement de Lol V. Stein* (1964) et cette réappropriation du passé dans le présent. Enfin, les étendues de sable de *L'amour* (1971) n'apparaissent dans l'ambiance durassienne qu'à la suite du décès du frère aîné. La mort engendre, donc, une relecture de la réalité qui est ici dépeinte au moyen de la plume de Marguerite Duras mais elle reste néanmoins cette incompréhensible rupture par rapport à la vie et à l'amour.

Témoin encore de cette force vivifiante puisée dans la mort, *La vie tranquille* est édité en 1944, c'est le second roman. Il n'est pas écrit à n'importe quel moment dans sa vie : peu avant, en 1942, elle perd un enfant à la naissance et elle apprend le décès de son frère tant aimé, Pablo. Dans ces deuils, c'est la vie – tumultueuse – qui s'efface pour qu'une vie – tranquille – prenne sens. C'est le début d'une renaissance, de la découverte de l'écriture : elle a 28 ans, elle change de nom, elle rencontre celui qui sera le père de son fils, elle commence à écrire son premier roman : *Les impudents* (1943).

Quittons la mort comme séparation possible. **La folie** en devient une également comme dans ce passage de *La pluie d'été* (1990) :

« - Le père : *alors t'aurais pas remarqué qu'il était différent des autres, Ernesto.*

- La mère : *faut pas exagérer... je suis pas d'accord... C'est plutôt le contraire... on pourrait dire : pareil aux autres, mais alors à un point...*

- Le père : *Tu ne comprends rien alors ?*

- La mère : *Peut-être qu'il mange un peu moins que les autres, c'est ça, non ? Pour la taille alors... ? C'est ça ? Si c'est pas la taille, qu'est-ce que c'est ? Tu as vu ton fils ? T'as vu comment il est ? Immense ! douze ans ! Personne le croirait et avec ça, l'air d'un évêque.*

- Le père : *Cherche encore Natacha... T'as rien remarqué d'autre ? Rien ?*

- La mère : *Ah si... si... Il dit rien, Ernesto. Rien. Voilà...*

- Le père : *Voilà... Puis quand il parle voilà c'que ça donne. C'est pas « passe-moi l'sel ». C'est des choses que personne avait dites avant lui, personne, fallait l'trouver ça, et c'est pas tout le monde... »*

(*La pluie d'été*, 1990 ; p. 30).

La folie est évoquée comme moyen aveuglant d'une différenciation, d'une séparation :

« on se sentait désormais aussi séparé de lui que s'il avait été malade ou sinon fou, du moins privé de la raison commune ».

(Un barrage contre le Pacifique, 1950 ; p. 260).

Et tout proche de la folie, il y a la maladie mais aussi l'alcoolisme :

« Quand je me couchais, je me cachais le visage. J'avais peur de moi. Je ne sais pas comment je ne sais pas pourquoi. Et c'est pour ça que je buvais de l'alcool avant de dormir. Pour m'oublier, moi. Ça passe tout de suite dans le sang, et après on dort. C'est angoissant la solitude alcoolique »

(Ecrire, 1993 ; p. 23).

Ces tentatives de séparation défendent, de façon paradoxale, ce sentiment d'appartenance et conservent le mythe qui consiste à ne jamais tout à fait se séparer. Les familles durassiennes n'envisagent comme unique séparation résiliente que la rupture physique.

S'indifférencier pour appartenir et éviter toute séparation...

Dans les romans de Marguerite Duras, puisqu'on n'appartient pas, on ne se sépare pas autrement que dans la folie ou la mort. Et pourtant, il y a ce besoin, cette nécessité, ce sentiment vital de prendre une place, d'appartenir. Et de ce sentiment trouble de l'appartenance que les rituels troublent davantage encore, naît l'indifférenciation :

« je ne reconnaissais pas très bien ce qui m'appartenait, c'est pourquoi je repensais sans cesse à Nicolas pour me rappeler qui j'étais en fin de compte »

(La vie tranquille, 1944 ; p. 133).

La Pluie d'été (1990) décrit l'indifférenciation, cette difficulté éprouvée de se distinguer de l'autre. Ainsi, ne s'adresse-t-on jamais deux fois à la même personne en utilisant le même prénom. Ernesto devient tantôt Vladimir, tantôt Ernestino... Les cinq autres enfants ne sont que les brothers et les sisters :

« - La mère : t'es mon combien, Vladimir ?

- Ernesto : je suis ton premier après celui qui est mort »

ou plus loin :

« aussi le père se désignait-il lui-même comme étant lui aussi un enfant de la mère »

(La pluie d'été, 1990 ; p. 67).

Le mythe familial, construit sur une flottante séparation (exil en Asie, départ et décès du père,...), empêche toute différenciation par rapport au noyau. La mort, la folie ou l'alcool auxquels nous aurions pu ajouter l'écriture, exacerbent le sentiment d'appartenance à une famille à laquelle Marguerite Duras n'appartiendra cependant jamais.

AVANT DE NOUS SÉPARER...

Nous vous avons proposé un voyage entre l'appartenance et la séparation, entre la littérature et la psychologie. Les textes de Marguerite Duras et leur interprétation nous ont permis d'illustrer ces concepts flottants. L'appartenance s'inscrit dans une dynamique personnelle et relationnelle. Si « appartenir » évoque la place, le rôle et la fonction que le système offre à l'individu, il s'agit également du mouvement induit par ce dernier vers l'autre. En cela, le sentiment d'appartenance engage du relationnel (dans le rapport à soi et aux autres), il suggère la quête et la recherche. L'analyse de l'œuvre durassienne bouscule le temps ; le sentiment d'appartenance n'est d'abord qu'illusion ou fantomatique et ne sera éprouvé qu'au moment des départs, des décès... après les séparations... avant d'autres séparations. C'est en cela que ces concepts sont flottants.

RÉSUMÉ

Littérature et psychologie ont maintes fois fait lien pour mettre en lumière certains concepts dont les limites et définitions restent floues et trop souvent vulgarisées. L'objectif de cet article est de les aborder à partir d'une lecture de l'œuvre et de la vie de Marguerite Duras. Le balancement des planètes, le flottement des relations, l'errance du tiers y interrogent le sentiment d'appartenance qui, au gré des vagues et ondulations, dynamise et met en mouvement l'individu face à lui-même et aux autres. Comme le mentionne le titre, certaines appartenances se révèlent plus douloureuses que les séparations. Nous verrons, avec les textes durassiens, comment ces séparations, à la base de la plupart des demandes que nous recevons au sein de notre pratique, peuvent se lier à nos appartenances.

Mots-clé : appartenance, séparation, littérature, couple

SAMENVATTING

Literatuur en psychologie zijn herhaaldelijk in verband gebracht om de aandacht te vestigen op een aantal begrippen waarvan de grenzen en definities onduidelijk zijn en al te vaak veralgemeend worden. Het doel van dit artikel is om ze te beschrijven vertrekkende van een lezing van het werk en het leven van Marguerite Duras.

De schommeling van de planeten, de drijvende relaties, het zwerven van de derde bevragen er het gevoel van verbondenheid dat, volgens de golven en rimpelingen, het individu dynamiseert en in beweging zet ter opzichte van zichzelf en anderen. Zoals de titel het stelt, blijken bepaalde verbintenissen pijnlijker dan scheidigen.

Uit de teksten van Duras zal blijken hoe deze scheidigen, die aan de basis liggen van de meeste aanvragen die wij in onze praktijk krijgen, zich kunnen binden aan deze verbondenheden.

Trefwoorden: verbondenheid, scheiding, literatuur, koppel

BIBLIOGRAPHIE

Adler, L. *Marguerite Duras*. Paris : Gallimard, 2000.

Caillé, P. Le couple et la maladie. *Thérapie familiale*, 17(4), 475-486, 1996.

Caillé, P. Le destin des couples - avatars et métamorphoses de la passion. *Thérapie familiale*, 4, 361-369, 2001.

Duras, M. *Les Impudents*. Paris : Gallimard, 1943.

Duras, M. *La vie tranquille*. Paris : Gallimard, 1944.

Duras, M. *Un barrage contre le pacifique*. Paris : Gallimard, 1950.

Duras, M. *Le marin de Gibraltar*. Paris : Gallimard, 1952.

Duras, M. *Les petits chevaux de Tarquinia*. Paris : Gallimard, 1953.

Duras, M. *Des journées entières dans les arbres, suivi de Le boa – Madame Dodin - les chantiers*. Paris : Gallimard, 1954

Duras, M. *Hiroshima mon amour*. Paris : Gallimard, 1960

Duras, M. *Le ravissement de Lol V. Stein*. Paris : Gallimard, 1964

Duras, M. *Le vice-consul*. Paris : Gallimard, 1965

Duras, M. *L'amour*. Paris : Gallimard, 1971

Duras, M. *Nathalie Granger, suivi de La femme du Gange*. Paris : Gallimard, 1973.

Duras, M. *Les lieux de Marguerite Duras*. Paris : Editions de Minuit, 1977.

Duras, M. *Le navire night, suivi de Césarée, Les mains négatives, Aurélia Steiner, Aurélia Steiner, Aurélia Steiner*. Paris : Mercure de France, 1979.

Duras, M. *Savannah Bay*. Paris : Editions de Minuit, 1982.

Duras, M. *L'amant*. Paris : Editions de Minuit, 1984.

Duras, M. *La vie matérielle*. Paris : Gallimard, 1987.

Duras, M. *La pluie d'été*. Paris : P.O.L., 1990.

Duras, M. *L'amant de la Chine du Nord*. Paris : Gallimard, 1991.

Duras, M. *Ecrire*. Paris : Gallimard, 1993.

Guertin, D. Sentiment d'appartenance chez l'adolescente et chez l'adolescent en milieu scolaire, *Mémoire UQAM*, 1987, 167 pages.

Lacan, J. Hommage à Marguerite Duras, du ravissement de Lol V. Stein. *Cahiers Renaud-Barrault*, 52, 7-15, 1965.

Michaux, H. *Plume*. Paris : Gallimard, 1938.

Mucchielli, R. *Le travail en groupe*. Paris : Éditions ESF, 1980.

Neuburger, R. Relations et appartenances. *Thérapie Familiale*, 24, 169-178, 2003

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

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

Les manuscrits destinés à la publication doivent être adressés au

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ABILIFY® 10 mg comprimés. ABILIFY® 15 mg comprimés. ABILIFY® 30 mg comprimés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé de 10 mg contient 10 mg d'aripiprazole. Chaque comprimé de 15 mg contient 15 mg d'aripiprazole. Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg d'aripiprazole. Pour les excipients, cf. rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** comprimés. Les comprimés de 10 mg sont rectangulaires et roses, gravés A-008 et 10 sur un côté. Les comprimés de 15 mg sont ronds et jaunes, gravés A-009 et 15 sur un côté. Les comprimés de 30 mg sont ronds et roses, gravés A-011 et 30 sur un côté. **4. DONNÉES CLINIQUES**

28 compr. x 10 mg 122,74 €
28 compr. x 15 mg 122,74 €
28 compr. x 30 mg 141,99 €

4.1 Indications thérapeutiques: ABILIFY® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. ABILIFY® est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole (cf. rubrique 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration:** Adultes: Schizophrénie: la posologie initiale recommandée d'ABILIFY® est de 10 ou 15 mg/jour avec une posologie d'entretien de 15 mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. ABILIFY® est efficace dans un intervalle de doses allant de 10 à 30 mg/jour. Une augmentation de l'efficacité pour des doses supérieures à la dose quotidienne recommandée de 15 mg n'a pas été démontrée, toutefois certains patients peuvent bénéficier d'une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Episodes maniaques: La posologie initiale recommandée pour ABILIFY® est de 15 mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association (cf. rubrique 5.1.). Certains patients peuvent recevoir une dose plus élevée. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30 mg. Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I: pour la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients traités par aripiprazole, le traitement sera maintenu à la même dose. La posologie quotidienne peut être adaptée, une réduction de dose pourra être considérée en fonction de l'état clinique du patient. Patients pédiatriques: La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus: la dose recommandée d'ABILIFY® est de 10 mg/jour administré lors d'un schéma en une fois par jour en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2 mg (en utilisant ABILIFY® solution buvable 1 mg/ml) pendant deux jours, titrée à 5 mg pendant deux jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10 mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5 mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30 mg (cf. rubrique 5.1). ABILIFY® est efficace entre 10 à 30 mg/jour. Une efficacité accrue à des doses supérieures à la dose quotidienne de 10 mg n'a pas été démontrée chez l'adolescent, même si chaque patient peut avoir un bénéfice à une dose plus élevée. L'utilisation de ABILIFY® n'est pas recommandée chez les patients de moins de 15 ans car les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes (cf. rubriques 4.8 et 5.1). ABILIFY® comprimés est à utiliser par voie orale. Insuffisants hépatiques: aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints de graves insuffisances hépatiques, les données disponibles sont insuffisantes pour établir faire avec prudence chez ces patients. Cependant être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (cf. rubrique 5.2). Insuffisants rénaux: chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, le traitement de la schizophrénie et des troubles plus n'a pas été établie. En raison d'une sensibilité initiale plus faible doit être envisagée lorsque l'homme (cf. rubrique 5.2). Fumeurs: aucune fumeurs compte tenu du métabolisme d'ABILIFY® aux interactions: lors de l'administration concomitante de CYP2D6 avec l'aripiprazole, la dose d'aripiprazole doit être augmentée. Lors de l'administration concomitante d'indose d'aripiprazole doit être augmentée. Lors de l'administration concomitante d'indose d'aripiprazole doit être ramenée à la

Contre-indications: ABILIFY® est contre-indiqué à l'aripiprazole ou à l'un des excipients. 4.8 plus fréquemment rapportés durant les études cliniques et nausées, chacun apparaissant chez plus de 1/100, < 1/10; peu fréquent (≥ 1/1000, < tachycardie*. Affections du système nerveux: étourdissement, acathisie, somnolence/sédation, trouble de la vision. Affections vasculaires*. Affections gastro-intestinales. Fréquent: salivation excessive, hypersécrétion salivaire. Troubles généraux: fatigue. Affections psychiatriques. Fréquent: agitation*. Symptômes extrapyramidaux: Schizophrénie de 52 semaines, l'incidence des symptômes, acathisie, dystonie et dyskinesie, a été par l'aripiprazole (25,8%) comparativement



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

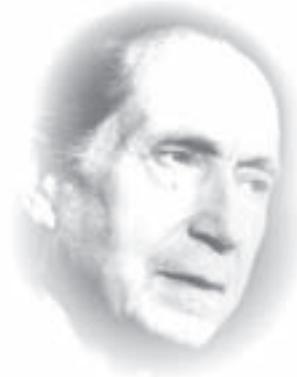
Dans une étude clinique long terme de 26 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 19% chez les patients traités par le placebo, et de 13,1% chez les patients traités par l'aripiprazole. Dans une autre étude clinique à 12 semaines, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 53,3% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 26,6% chez les patients traités par le placebo. Dans l'étude clinique contrôlée de maintenance, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était de 15,7% chez les patients traités par l'aripiprazole et de 12,1% avec l'aripiprazole et de 3,2% avec placebo. Chez les patients schizophrènes, l'incidence d'acathisie était de 6,2% avec l'aripiprazole et de 3,0% avec placebo. Dystonie: Effet de classe: des symptômes de dystonie, contractions anormales prolongées d'un groupe musculaire ont été rapportés chez des patients prédisposés durant les premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques incluent: spasme des muscles de la nuque, progressant parfois vers une oppression de la gorge, une difficulté à avaler, une difficulté à respirer et/ou une protrusion de la langue. Alors que ces symptômes peuvent survenir à faibles doses, ils ont été rapportés plus fréquemment et avec une plus grande sévérité avec des antipsychotiques de première génération de forte puissance et à plus fortes doses. Un risque élevé de dystonie aiguë a été observé dans des groupes d'hommes et de jeunes. Parmi les patients ayant présenté des variations des paramètres biologiques standards et lipidiques pouvant être cliniquement significatives, il n'a pas été observé de différence importante de leur état clinique entre le groupe aripiprazole et le groupe placebo. Des élévations des CPK (créatine-phosphokinase), généralement transitoires et asymptomatiques, ont été observées chez 3,5% des patients traités par l'aripiprazole et chez 2,0% des patients traités par le placebo. Autres données: Des effets indésirables connus pour être associés aux traitements antipsychotiques ont également été rapportés au cours du traitement par l'aripiprazole (syndrome malin des neuroleptiques, dyskinesies tardives, convulsions, événements indésirables cérébrovasculaires et augmentation de la mortalité chez les patients âgés souffrant de démence, hyperglycémie et diabète) (cf. rubrique 4.4). Patients pédiatriques: dans un essai clinique à court terme contre placebo mené chez 302 adolescents schizophrènes (âgés de 13 à 17 ans), la fréquence et la nature des effets indésirables étaient similaires à celles des adultes, à l'exception des effets suivants qui ont été rapportés plus fréquemment chez les adolescents sous aripiprazole que chez les adultes sous aripiprazole (et plus fréquemment que sous placebo): somnolence/sédation et trouble extrapyramidal ont été très fréquents (≥1/10), sécheresse de la bouche, augmentation de l'appétit et hypotension orthostatique ont été fréquemment rapportés (≥1/100, <1%). Le profil de tolérance lors d'un essai d'extension, en ouvert, sur 26 semaines était similaire à celui observé lors de l'essai à court terme contre placebo. Effets indésirables rapportés après la commercialisation: Les effets indésirables suivants ont été rapportés, après la commercialisation. La fréquence de ces événements est considérée inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Investigations: augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la glycémie, variation de la glycémie, augmentation de l'hémoglobine glycosylée. Affections cardiaques: allongement du QT, arythmie ventriculaire, mort subite inexpliquée, arrêt cardiaque, torsades de pointes, bradycardie. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie. Affections du système nerveux: troubles de l'élocution, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), grand mal épileptique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: spasmes oropharyngés, spasme laryngé, pneumonie de déglutition. Affections gastro-intestinales: pancréatite, augmentation de la salivation, dysphagie, gêne au niveau de l'abdomen, gêne au niveau de l'estomac, diarrhée. Affections du rein et des voies urinaires: Incontinence urinaire, rétention urinaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: rash, réaction de photosensibilité, alopecie, hyperhidrose. Affections musculo-squelettiques et systémiques: rhabdomyolyse, myalgie, raideur. Affections endocrines: hyperglycémie, diabète mellitus, diabète acidocétosique, coma diabétique hyperosmolaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Prise de poids, perte de poids, anorexie, hyponatrémie. Affections vasculaires: syncope, hypertension, événement thromboembolique (incluant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). Troubles généraux et anomalies au site d'administration: trouble de la régulation de la température (par exemple hypothermie, fièvre), douleur thoracique, œdème périphérique. Affections du système immunitaire: réactions allergiques (par exemple réaction anaphylactique, œdème de Quincke comprenant gonflement de la langue, œdème de la face, prurit ou urticaire). Affections hépatobiliaires: icterre, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de la gamma glutamyl transférase (GGT), augmentation des phosphatases alcalines. Affections des organes de reproduction et du sein: priapisme. Affections psychiatriques: agitation, nervosité, tentative de suicide, idées suicidaires, suicide accompli (cf. rubrique 4.4). Affections psychiatriques: des cas de tentative de suicide, d'idées suicidaires et de suicide ont été rapportés après commercialisation (cf. rubrique 4.4). **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** 6.1 Liste des excipients: lactose monohydraté, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Hydroxypropylcellulose, Stéarate de magnésium, Oxyde ferrique rouge E172 (ABILIFY® 10 mg et 30 mg), Oxyde ferrique jaune E172 (ABILIFY® 15 mg). **7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Unton House Highbridge Business Park, Oxford Road-Uxbridge - Middlesex UB8 1HU Royaume-Uni **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ABILIFY® 10 mg: EU/1/04/276/006-010. ABILIFY® 15 mg: EU/1/04/276/011-015. ABILIFY® 30 mg: EU/1/04/276/016-020. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 4 juin 2004. Date du dernier renouvellement: 4 juin 2009. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 5 Novembre 2009. **11. MODE DE DÉLIVRANCE** Sur prescription médicale. Le résumé des caractéristiques produit complet est à votre disposition sur simple demande.

WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION
الجمعية العالمية للطب النفسي
世界精神病学协会
ASSOCIATION MONDIALE DE PSYCHIATRIE



WELTVERBAND FÜR PSYCHIATRIE
ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DE PSIQUIATRIA
ВСЕМИРНАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA

JEAN



DELAY

PRIZE

*In 2008, for the fourth time,
the World Psychiatric
Association awarded
the "Jean Delay" Prize.*

*This prize is intended as a
reward for contributions that
forge links between clinical,
biological, and social aspects
of psychiatry, or between
psychotherapy and
pharmacotherapy.*

- 1999 Sir David Goldberg, UK
- 2002 Prof Hagop Akiskal, USA
- 2005 Prof Otto Steinfeldt-Foss, Norway
- 2008 Prof Hans-Jürgen Möller, Germany

**Prize of
40 000
EUROS**

**Next deadline for applications:
December 31, 2010**

Request for applications: www.wpanet.org - www.servier.com

This prize is supported by a grant from

