

- EDITORIAL.
LA STIGMATISATION DES MALADIES MENTALES

- LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE

- DIAGNOSTIC DANS LES SITUATIONS DE MALTRAITANCE D'ENFANTS

- LIEN ENTRE BURN-OUT ET SYNDROME DÉPRESSIF

- EXTENDED-RELEASE FORMULATION OF QUETIAPINE FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDERS

- TROUBLES PSYCHIQUES LIÉS À LA MATERNITÉ

- INTÉRÊT DU DOSAGE PLASMATIQUE DES ANTIDÉPRESSEURS

- LIVRE À DÉCOUVRIR...
UNE HISTOIRE DES PLAISIRS HUMAINS

- SRMMB. SITUATIONS D'EXCEPTIONS EN PSYCHIATRIE



Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
 Arlette SEGHERS
 Marc ANSSEAU
 Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

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

Comité Scientifique :

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



PSYCHIATRICA BELGICA

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

Editorial . La stigmatisation des mal adies mental es W. Pitchot	3
Les antipsychotiques atypiques dans la dépression résistante W. Pitchot, E. Constant, M. Floris, Ch. Kornreich, D. Souery	5
De l'util ité de poser un diagnostic dans l es situations de mal traitance d'enfants E. De Becker	12
Lien entre burn-out et syndrome dépressif S. Terrasse, C. Brackelaire, L. From, Z. Hashemi Afrapoli, D. Neu, Y.M. Vandriette, P. Verbanck, P. Corten	19
Extended rel ease formul ation of quetiapine for the treatment of schizophrenia and bipolar disorders E. Constant, C. Mertens, J. Peuskens, D. Souery	26
Troubl es psychiques liés à la maternité. Aspects psychopathogéniques et troubl es gravidiques K. Namèche, C. Gathy, G. Mikolajczak, M. Desseilles	33
Troubl es psychiques liés à la maternité. Troubl es puerpéraux K. Namèche, C. Gathy, G. Mikolajczak, M. Desseilles	39
Ce que l es psychiatres devraient savoir sur... Intérêt du dosage pl asmatique des antidépresseurs dans la pratique clinique V. Mistretta, C. Charlier	45
Livre à découvrir... Une histoire des pl aisirs humains Ch. Kornreich	52
SRMMB. Situations d'exceptions en psychiatrie Réunion du 10 mars 2012	53

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2012 :
 Belgique : 90 € - Étranger : 90 €

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

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

Edit. resp. : Dr E. BRASSEUR, Prés. SRMMB
 Siège social SRMMB : 205, rue de Bricgnot,
 B-5002 Saint-Servais/Namur
 ISSN : 0300-8967, dépôt légal dès parution

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

Illustration de couverture : *Psyc Art*

La stigmatisation des maladies mentales

« *Quelle triste époque où il est plus facile de désintégrer un atome qu'un préjugé.* »
Albert Einstein

Dans le cadre de notre activité clinique, nous sommes régulièrement confrontés au problème de la stigmatisation associée aux maladies mentales. Cette discrimination représente un obstacle majeur dans la prise en charge de la souffrance psychique, mais surtout pour l'acceptation de nos patients par la société. Celle-ci exclut le malade mental, le psychiatre et la psychiatrie.

Un extrait d'un rapport canadien sur la santé mentale résume bien l'ampleur du problème en rapportant que : « Les niveaux élevés de stigmatisation et de discrimination accordés aux malades mentaux représentent une des réalités les plus tragiques des maladies mentales... Découlant de la superstition, du manque de connaissances et d'empathie ainsi que d'une tendance à craindre et à exclure les personnes qui sont perçues différentes, la stigmatisation et la discrimination existent depuis toujours. Il en résulte les stéréotypes, la peur, l'embarras, la colère et un comportement d'évitement. Elles obligent les gens à garder le silence sur leur maladie mentale, les amenant souvent à différer une demande de soins de santé, à éviter de suivre le traitement recommandé et à éviter de partager leurs préoccupations avec leur famille, leurs amis, leurs collègues, leur employeur, les dispensateurs de services de santé et d'autres dans la collectivité » (Santé Canada et al. 2002).

Aujourd'hui, ce processus de stigmatisation menace notre profession. L'image du psychiatre auprès du public, comme dans les médias, est essentiellement négative. On lui reproche son isolement, son discours obscur et un manque de cohérence dans ses démarches diagnostiques. Les psychotropes qu'il prescrit sont considérés comme des médicaments camisolantes, addictogènes et dépersonnalisantes. Discipline de la médecine aux frontières de la psychologie, de la sociologie et de la philosophie, la psychiatrie pose aujourd'hui la question de son avenir.

La Société Royale de Médecine Mentale de Belgique a décidé de s'attaquer à cette question de la stigmatisation des maladies mentales, de la psychiatrie et du psychiatre.

En 2012, les Acta Psychiatrica Belgica sortiront un numéro spécial sur la stigmatisation en collaboration avec la revue française l'Encéphale et avec le soutien du Professeur Norman Sartorius de l'Association Mondiale de Psychiatrie.

William PITCHOT

Les antipsychotiques atypiques dans la dépression résistante

Atypical antipsychotics in the treatment of resistant depression

William PITCHOT¹, Eric CONSTANT², Michel FLORIS³, Charles KORNREICH⁴, Daniel SOUERY⁵

IN THE TREATMENT OF DEPRESSION, THE MAIN OBJECTIVES MUST BE COMPLETE REMISSION AND PREVENTION OF RECURRENCE. HOWEVER, THE OBJECTIVE OF REMISSION REMAINS DIFFICULT IN CLINICAL PRACTICE. INDEED, ONLY ONE THIRD OF DEPRESSED PATIENTS WILL REACH COMPLETE REMISSION. TODAY, WE HAVE SEVERAL PHARMACOLOGICAL STRATEGIES TO TREAT RESISTANT DEPRESSION AND ACHIEVE REMISSION. AMONG THESE OPTIONS, ADDITION OF AN ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC HAS BECOME A POPULAR CHOICE. SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS HAVE BEEN INVESTIGATED IN CLINICAL TRIALS IN TREATMENT RESISTANT DEPRESSION. SCIENTIFIC DATA ARE AVAILABLE PARTICULARLY FOR ARIPIPRAZOLE AND QUETIAPINE XR. QUETIAPINE XR IS THE ONLY ATYPICAL REGISTERED IN EUROPE AS ADD-ON TO ONGOING TREATMENT FOR MAJOR DEPRESSIVE EPISODES IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WHO HAVE HAD SUB-OPTIMAL RESPONSE TO TREATMENT WITH OTHER ANTIDEPRESSANTS.

Key-words : Treatment Resistant Depression – Remission – Atypical Antipsychotics

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (WHO 2001). La dépression majeure est d'ailleurs une des formes de psychopathologie la plus fréquente, affectant plus de 16% des individus au cours de leur existence (Kessler et al. 1994). Elle est aussi associée à un risque élevé de mortalité lié au suicide et à un trouble somatique comme une affection cardio-vasculaire.

La dépression est considérée comme une maladie extrêmement curable (Pitchot et Constant 2012). Cependant, malgré la commercialisation au cours des 50 dernières années de nombreuses médicaments antidépresseurs, son traitement reste loin d'être évident. D'abord, parmi les patients traités pour un syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement antidépresseur. Ensuite, parmi les patients traités par antidépresseur, une faible proportion atteint un niveau d'amélioration suffisant pour leur permettre de retrouver un fonctionnement social et familial acceptable.

Dans le traitement de la dépression, les 2 objectifs majeurs doivent être, à tout moment, la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et la prévention des récurrences (Keller et al. 2004). Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, dans les études d'enregistrement ou les études naturalistes, seulement un tiers des patients atteint le stade de la rémission (Rush et al. 2006). Ces patients résistants au traitement, soit ne répondent pas au traitement, soit présentent une réponse partielle. Une amé-

lioration incomplète ne permet pas au patient de fonctionner normalement que ce soit dans sa vie familiale ou dans sa vie professionnelle. Pourtant, en pratique, la persistance de symptômes dépressifs d'intensité légère est encore trop souvent considérée comme une fatalité, ou pire, comme une réaction adaptée aux circonstances difficiles de la vie. La dépression est ainsi vue comme une affection dont on ne guérit pas. Cette perception caricaturale de la dépression conduit ainsi de nombreux médecins au renoncement thérapeutique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est considérée comme un objectif irréaliste.

Guérir un patient souffrant de dépression est effectivement un objectif difficile, mais réaliste. Atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur est une question de moyens, mais aussi d'ambition et de détermination. D'autant plus que nous disposons de stratégies efficaces pour traiter les dépressions résistantes. Parmi ces options, l'adjonction d'un antipsychotique atypique (AAP) est devenue, au cours des dernières années, un choix populaire dans la clinique psychiatrique. D'abord utilisés hors indication par des cliniciens avertis et conscients de leur potentiel thérapeutique dans les troubles de l'humeur, les antipsychotiques de seconde génération ont été l'objet d'investigations scientifiques sérieuses validant la prescription de certains de ces produits dans les cas de dépressions difficiles à traiter. Des données scientifiques sont disponibles pour l'olanzapine (Zyprexa[®]), l'aripiprazole (Abilify[®]), la quétiapine XR (Séroquel[®] XR) et la rispéridone (Risperdal[®]). Par contre, il n'existe aucune donnée sérieuse concernant la palipéridone (Invega[®]) ou l'asénapine (Sycrest[®]).

¹ Service de Psychologie Médicale, CHU-ULG, Liège

² Service de Psychiatrie, UCL, Bruxelles

³ Unité de Psychiatrie, clinique Notre Dame, Tournai

⁴ Laboratoire de Psychologie Médicale, ULB, Brugmann

⁵ Psy Pluriel, Centre Européen de Psychologie Médicale, Bruxelles

Mécanisme d'action des AAP dans la dépression

L'utilisation des antipsychotiques, agents pharmacologiques bloquant l'activité dopaminergique, dans le traitement de la dépression apparaît souvent paradoxale (Blier et al. 2011). En effet, la dépression est plutôt caractérisée par une diminution de l'activité dopaminergique et la plupart des antidépresseurs ont en commun une activation indirecte du système dopaminergique (Pitschot et al. 2008). En fait, dans le traitement de la dépression, les antipsychotiques atypiques sont efficaces à petites doses. Celles-ci sont largement insuffisantes pour traiter un patient schizophrène. L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} pourrait être un des mécanismes expliquant le pouvoir antidépresseur des atypiques (Blier et al. 2011). L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C} tel qu'on l'obtient avec l'olanzapine et la quétiapine pourrait également jouer un rôle. Par l'intermédiaire de ces récepteurs sérotoninergiques, les atypiques augmenteraient l'activité au niveau des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques. Certains atypiques comme l'aripiprazole et la quétiapine agissent également sur les récepteurs 5-HT_{1A} classiquement impliqués dans le mécanisme d'action de certains antidépresseurs. La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques augmenterait aussi la neurotransmission dopaminergique.

Plus spécifiquement, l'aripiprazole agit comme agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques, augmentant ainsi l'activité dopaminergique des régions cortico-limbiques. En outre, l'aripiprazole accroît l'activité sérotoninergique en stimulant les récepteurs D₂ situés sur les neurones 5-HT. La rispéridone, la palipéridone et la quétiapine augmentent la neurotransmission noradrénergique en antagonisant les récepteurs α -2-adrénergiques. Un métabolite de la quétiapine, la norquétiapine, favorise également l'activité noradrénergique en inhibant la recapture présynaptique de la noradrénaline.

Antipsychotiques atypiques associés à un antidépresseur

Aripiprazole

Actuellement, l'aripiprazole est approuvé par les autorités américaines (FDA (Food and Drug Administration)) comme traitement adjuvant de la dépression majeure. Par contre, il n'est pas enregistré en Europe dans cette indication. En fait, l'aripiprazole associé à un antidépresseur a démontré son efficacité dans 3 études cliniques randomisées, contrôlées vs placebo et réalisées en double-aveugle sur une période de 6 semaines (Berman et al. 2009; Nelson et al. 2009; Nelson et al. 2010). Dans ces études, la résistance était d'abord évaluée rétrospectivement, puis de manière prospective, par l'inclusion des patients n'ayant pas répondu à un essai thérapeutique de 8 semaines avec la fluoxétine, la paroxétine, l'escitalopram ou la venlafaxine. La dose d'aripiprazole pouvait être adaptée en fonction de la réponse clinique entre 2 et 20 mg/jour (dose moyenne de 11.2

mg/jour). Dans les 3 études, le taux de réponse (réduction d'au moins 50% sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)) était très significatif déjà après 2 semaines de traitement. L'analyse groupée des 3 études montrait un taux de réponse de 37,4% et un taux de rémission de 29,3% (Citrome 2010). Une analyse groupée mesurant les effets de l'aripiprazole sur les symptômes clés de la dépression (sur base de l'échelle de dépression de Hamilton) a mis en évidence un effet particulièrement marqué sur l'humeur dépressive, la diminution de l'intérêt pour le travail et les autres activités, la culpabilité et l'anxiété psychique (Nelson et al. 2010). Une autre analyse groupée de 2 des 3 études a montré que les patients avec une dépression anxieuse ou une dépression atypique répondaient aussi bien que les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de ces sous-types de dépression (Trivedi et al. 2008).

Cette médication est très bien tolérée dans la plupart des cas. L'effet secondaire principal est l'akathisie qui survient chez environ un patient sur quatre, mais avec une intensité légère à modérée (Nelson et al. 2008). Dans une analyse groupée des 2 premières études, l'akathisie apparaissait généralement au cours des 3 premières semaines de traitement et était à l'origine d'un arrêt de traitement chez 3 patients sur 737 (Nelson et al. 2009). Dans les effets secondaires, on retrouvait également de l'impatience (12%), de l'insomnie (8%), de la fatigue (8%), une vision brouillée (6%) et de la constipation (5%). Au niveau métabolique, on n'observait pas de modification des paramètres lipidiques, ni d'augmentation de la glycémie à jeun. Par contre, l'adjonction d'aripiprazole était associée à une prise de poids légère de l'ordre de 1.73 Kg en moyenne (Fava et al. 2009).

Olanzapine

L'efficacité d'une association olanzapine-fluoxétine (OFC) dans le traitement de la dépression résistante a été évaluée dans 5 essais cliniques randomisés et réalisés en double-aveugle. Dans deux de ces études, l'association olanzapine-fluoxétine était supérieure au traitement en monothérapie avec l'olanzapine ou la fluoxétine (Prozac®). Dans une méta-analyse récente de ces 5 études (n=1146), Trivedi et al. (2009) ont confirmé la supériorité de l'association OFC par comparaison avec la monothérapie soit avec l'olanzapine, soit avec la fluoxétine (taux de réponse : OFC 40,3%, fluoxétine 27.9%, olanzapine 23.1%) (34). Dans une étude à long terme (76 semaines) portant sur un échantillon de 560 patients déprimés majeurs avec ou sans dépression résistante, le taux de réponse était de 53% et le taux de rémission de 44% (Corya et al. 2003). Cependant, une étude comparant l'efficacité de l'OFC à la fluoxétine, la venlafaxine et l'olanzapine dans la dépression résistante n'a pas montré que l'association était supérieure à l'utilisation des antidépresseurs en monothérapie après 12 semaines de traitement (Corya et al. 2006). En fait, une analyse groupée récente confirme la supériorité de l'OFC sur la monothérapie en termes de rapidité d'action, une absence d'amélioration précoce permettant souvent de prédire l'échec thérapeutique avec la stratégie utilisée (Tohen et al. 2010).

L'olanzapine est à l'origine d'effets secondaires importants. Dans l'analyse groupée de 5 essais cliniques comparant OFC, olanzapine et fluoxétine, les effets secondaires les plus fréquents pour l'association étaient la prise de poids (28%), une augmentation de l'appétit (24%), une sécheresse de bouche (19%), de la somnolence (16%), de la fatigue (14%), des céphalées (12%), des oedèmes (11%), et un tremblement (10%) (Trivedi et al. 2009). La prise de poids est incontestablement l'effet indésirable le plus fréquent et le plus problématique. L'augmentation moyenne du poids à la fin des études clinique était de 4.4 Kg pour l'association OFC, 4.6 Kg avec l'olanzapine seule et -0.15 Kg pour le groupe fluoxétine seule. Une prise significative de poids (au moins 7% du poids corporel initial) s'observait chez plus de 40% des patients traités avec l'association. Le taux de glucose était significativement plus élevé dans le groupe OFC comparé au groupe fluoxétine seule. Par contre, l'augmentation de la glycémie était comparable au groupe olanzapine seule. L'augmentation des concentrations de cholestérol était significativement plus importante pour les patients sous association par comparaison avec ceux traités par fluoxétine ($p < 0.001$) ou olanzapine ($p < 0.001$). Dans l'étude à 76 semaines, 14 patients avaient développé des taux sanguins de glucose anormalement élevés et 6 patients étaient devenus diabétiques.

QUÉTIAPINE XR

La quétiapine XR a également fait preuve de son efficacité dans le traitement de la dépression majeure en monothérapie (quétiapine XR (50-300 mg)) et en association avec un antidépresseur (Weisler et al. 2009; McIntyre et al. 2009; El-Khalili et al. 2010). Douze études randomisées contrôlées vs placebo évaluant l'efficacité de la quétiapine XR dans la dépression majeure ont été réalisées (Mc Elroy et al. 2010). Parmi ces études, 4 essais cliniques ont testé l'efficacité d'une adjonction de la qué-

tiapine à un antidépresseur dans la dépression résistante. Les études cliniques ont mis en évidence une réponse thérapeutique dès la première semaine et un maintien à long terme de cette réponse. Dans une étude récente, le taux de rémission était nettement supérieur dans le groupe quétiapine XR 300 mg comparé au placebo (MADRS (score total de 8) : 42.5% vs 24.5%) (El-Khalili et al. 2010). Par contre, après 6 semaines, la quétiapine XR à la dose de 150 mg ne montrait pas de différence avec le placebo. Dans une étude précédente utilisant la même méthodologie, le taux de rémission était plus important pour le groupe quétiapine XR 150 mg comparé au placebo, mais pas pour le groupe traité avec une dose de 300 mg (Bauer et al. 2009). Sur base d'analyses groupées, les taux de rémission étaient supérieurs pour la quétiapine XR comparée à l'aripiprazole et à l'association olanzapine-fluoxétine (Tableau 1). Une analyse portant sur les items de l'échelle MADRS a montré que la quétiapine XR améliorait 7 items sur 10 comme la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction du sommeil, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes et les idées de suicide. Une étude de prévention a également été conduite sur une période de 52 semaines et comparant la quétiapine XR en monothérapie au placebo dans des conditions de double-aveugle (Liebowitz et al. 2010). Le pourcentage d'événements dépressifs était significativement moins élevé dans le groupe quétiapine XR (14,2%) que dans le groupe placebo (34,4%). Les effets secondaires principaux (> 10%) de la quétiapine étaient la sécheresse de bouche, la somnolence, les vertiges, les nausées, la constipation, les céphalées, l'insomnie et la fatigue. Le traitement par quétiapine est aussi associé à un risque modéré de prise de poids et une perturbation de l'équilibre glycémique et lipidique. Cependant, ces perturbations métaboliques sont nettement moins importantes qu'avec l'association olanzapine/fluoxétine.

Tableau 1

Analyses groupées sur base des études d'enregistrement pour l'aripiprazole, l'association olanzapine-fluoxétine, la quétiapine 150 mg et la quétiapine 300 mg : taux de réponse et de rémission (Citrome 2010)

Données groupées	Réponse	Rémission
Aripiprazole	202/540 (37,4 %)	158/540 (29,3 %)
Olanzapine-fluoxétine	226/584 (38,7 %)	148/574 (25,7 %)
Quétiapine XR 150 mg	166/309 (53,7 %)	129/309 (41,8 %)
Quétiapine XR 300 mg	179/307 (58,3%)	142/307 (46,2%)

RISPÉRIDONE

Les données concernant la rispéridone suggèrent aussi un rôle potentiel dans la prise en charge du déprimé majeur résistant au traitement antidépresseur. Dans une étude récente contrôlée vs placebo, 97 patients ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure unipolaire sans caractéristiques psychotiques ont été randomisés, après 5 semaines d'un essai thérapeutique avec un antidépresseur, en un groupe recevant la rispéridone en association et un groupe recevant le placebo (Keitner et al. 2009). Le taux de rémission était beaucoup plus élevé chez les patients sous rispéridone (52%), comparés à ceux sous placebo (24%). L'intérêt de l'effet de potentialisation du citalopram par la rispéridone sur la prévention des rechutes dépressives chez des sujets âgés résistant au traitement a été évalué dans une étude contrôlée vs placebo et réalisée en double-aveugle (Alexopoulos et al. 2008). Après un suivi de 24 semaines, 56% des patients sous rispéridone et 65% des patients sous placebo ont rechuté. La durée moyenne avant la rechute n'était pas significativement plus longue dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo (105 vs 57 jours, $p=0.069$). Les principaux effets secondaires rapportés dans la dépression étaient la sécheresse de bouche, les céphalées et la somnolence. La rispéridone est aussi associée à un risque plus élevé d'hyperprolactinémie et donc d'effets secondaires sexuels par comparaison avec la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole.

MÉTA-ANALYSES

Une méta-analyse récente regroupant 16 essais cliniques avec 3.480 patients a confirmé que les antipsychotiques en asso-

ciation avec un antidépresseur induisaient un taux de réponse et de rémission très nettement supérieur au placebo (Nelson and Papakostas 2009). Cependant, aucune différence d'efficacité n'est apparue entre les différents antipsychotiques étudiés (olanzapine, rispéridone, quétiapine et aripiprazole) (Figure 1). Par contre, on observait des différences au niveau des valeurs du nombre de sujets à traiter (NST ou NNT) variant entre 5 et 10 avec une moyenne de 9 (Tableau 2).

Plus récemment, une autre revue systématique portant sur 28 essais cliniques incluant un total de 8.487 patients a été réalisée par Cochrane Collaboration (Kamossa et al. 2010). Contrairement à la revue de littérature de Nelson et Papakostas, cette étude a inclus également les données obtenues chez les patients souffrant de dysthymie et évalué l'efficacité des AAP en monothérapie comparée au placebo ou à des antidépresseurs. Les études randomisées et contrôlées ne concernaient que 5 antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, quétiapine XR, aripiprazole, olanzapine, rispéridone). En monothérapie, l'amisulpride est apparu efficace dans la réduction des symptômes dans la dysthymie. Dans la dépression majeure, la quétiapine XR est également supérieure au placebo dans la réduction de l'intensité des symptômes dépressifs. En traitement de potentialisation, les preuves d'efficacité concernant l'olanzapine et la rispéridone sont plutôt limitées. En outre, le profil de tolérance de ces deux médicaments est considéré comme assez mauvais. Par contre, des données nettement plus solides montrent l'efficacité d'une adjonction d'aripiprazole ou de quétiapine. Cependant, une évaluation sérieuse de la balance risques/bénéfices doit être réalisée avant toute prescription.

Figure 1

Odds Ratios des Taux de Réponse avec Atypiques vs Placebo (Nelson and Papakostas 2009)

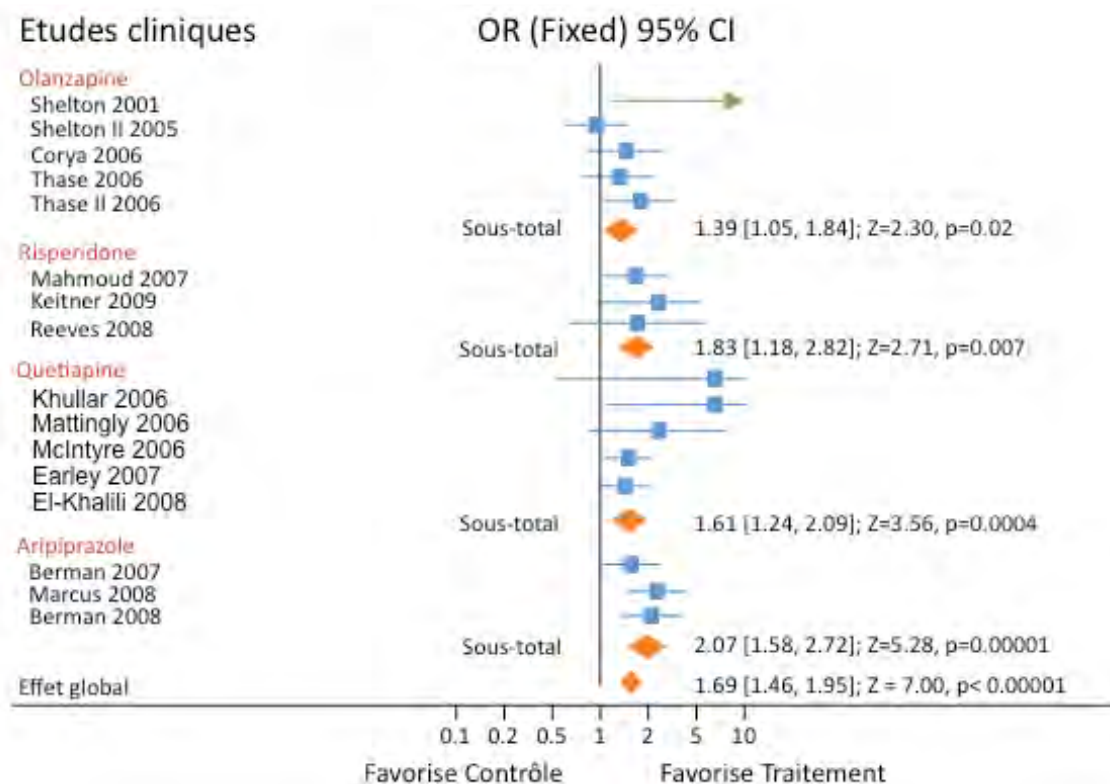


Tableau 2

Adjonction d'aripiprazole, d'olanzapine ou de quétiapine dans la dépression majeure : number needed to treat (NNT) & number needed to harm (NNH) (Citrome 2010)

Données groupées	NNT Réponse	NNT rémission	NNH	Effets secondaires principaux
Aripiprazole	7	8	6	akathisie
Olanzapine	8	13	3	Prise de poids
Quétiapine XR 150 mg	14	11	6	somnolence
Quétiapine XR 300 mg	9	7	5	somnolence

DISCUSSION

Cette revue de la littérature montre clairement l'efficacité des antipsychotiques atypiques, et en particulier de l'aripiprazole et de la quétiapine XR, dans la prise en charge de la dépression résistante. Ils réduisent l'intensité de la symptomatologie, agissant notamment sur des symptômes clés de la dépression comme la perte de goût et d'intérêt, l'humeur dépressive, la culpabilité ou l'idéation suicidaire. Actuellement, la quétiapine XR est le seul atypique enregistré en Europe chez les patients déprimés majeurs répondant insuffisamment au traitement antidépresseur.

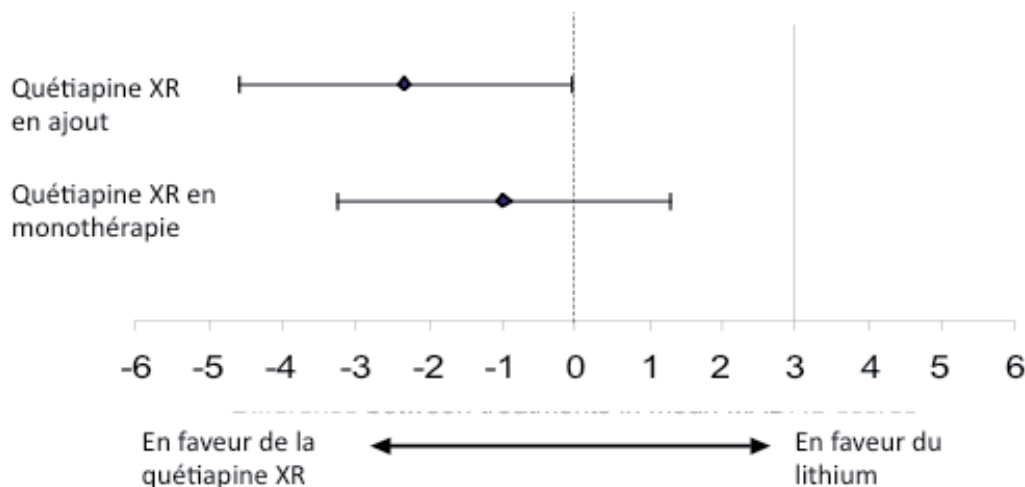
En pratique clinique, les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus souvent utilisés dans la dépression résistante. Ils bénéficient toujours d'une assez bonne image. Leur efficacité est bien reconnue par les cliniciens qui continuent à les percevoir comme des produits relativement sûrs, avec un bon profil de tolérance et un faible niveau de toxicité. Pourtant, les antipsychotiques atypiques ne sont pas dépourvus d'effets secondaires à court comme à long terme. En outre, nous sommes toujours confrontés à des questions importantes concernant leur utilisation pratique dans la dépression. D'abord, nous ignorons comment les positionner par rapport aux autres stratégies thérapeutiques habituellement utilisées dans la dépression résistante comme d'adjonction de lithium, ou l'association avec du bupropion (Wellbutrin[®]) ou de la mirtazapine. En fait, seule la quétiapine XR (Séroquel XR[®]) en monothérapie et en adjonction a été comparée au lithium associé à un antidépresseur dans la dépression résistante (Bauer et al. 2010) (Figure 2). En outre, aucune étude n'a comparé l'efficacité des antipsychotiques atypiques entre eux dans la dépression majeure résistante. Aucun facteur clinique ne semble être prédictif d'une réponse à un atypique en particulier.

La plupart des études avec les atypiques dans la dépression s'intéressent au traitement aigu de la dépression. Les données à

long terme sont extrêmement limitées. Dans la littérature, on trouve une étude positive avec la quétiapine XR en monothérapie (Liebowitz et al. 2010) et 2 études négatives avec la rispéridone en adjonction (Rapaport et al. 2006 ; Alexopoulos et al. 2008). Les données à long terme disponibles pour d'autres pathologies comme le trouble bipolaire ne peuvent être extrapolées à la prise en charge de la dépression majeure unipolaire. Des études de prévention dans l'indication dépression résistante sont indispensables pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme.

Les patients souffrant de dépression sont plus à risque de développer des problèmes d'obésité, de diabète de type II, d'hyperlipidémie ou même d'avoir une affection cardiovasculaire. Ces différentes problématiques peuvent être favorisées par les antipsychotiques atypiques. Ces risques doivent donc être mesurés tout au long de la prise en charge de la dépression, mais particulièrement lorsque l'on fait le choix d'administrer un atypique en association avec l'antidépresseur. Les autres effets secondaires comme la somnolence et les symptômes extrapyramidaux ne doivent pas être négligés car ils ont un impact évident sur le risque de non-observance thérapeutique.

Les données d'efficacité manquent également pour le traitement de sous-populations de sujets déprimés résistants comme ceux souffrant de dépression atypique, de dépression psychotique ou de dysthymie. La comorbidité n'est pas non plus prise en considération dans les études cliniques. La symptomatologie anxieuse voire un trouble anxieux spécifique sont très fréquents dans la dépression. Différentes indications n'étant pas reconnues par les autorités européennes ont été l'objet d'investigations. Une analyse post-hoc suggère une efficacité de l'aripiprazole dans la dépression anxieuse (Trivedi et al. 2008). Chez les patients déprimés résistants, l'adjonction de quétiapine XR à l'antidépresseur était associée à une réduction significative de l'intensité des symptômes anxieux par comparaison avec le

Figure 2**Différence entre les traitements pour le score moyen à l'échelle MADRS (Bauer et al. 2010)**

groupe placebo et antidépresseur (Sanford 2011). Récemment, une étude a démontré l'efficacité de la quétiapine en monothérapie dans le trouble anxieux généralisé (Kahn et al. 2011). Dans une étude ouverte, la quétiapine est apparue efficace sur les symptômes affectifs et l'impulsivité chez les patients avec un trouble de personnalité borderline (Van den Eynde et al. 2008). La quétiapine pourrait également avoir un intérêt dans la prise en charge de certains déprimés majeurs présentant une dépendance à l'alcool (Ray et al. 2010). Dans une étude pilote, l'aripiprazole a réduit la consommation de cocaïne chez des patients

dépendants (Meini M et al. 2011).

Incontestablement, les antipsychotiques atypiques occupent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique dont dispose le clinicien pour gérer le problème de la dépression résistante. Cependant, de nouvelles recherches sont indispensables pour préciser le positionnement exact de cette stratégie. En attendant, les nouvelles recommandations internationales devraient aider le clinicien dans l'utilisation à long terme des antipsychotiques atypiques dans la dépression résistante.

RÉSUMÉ

Dans le traitement de la dépression, les 2 objectifs majeurs doivent être, à tout moment, la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et la prévention des récurrences. Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, seulement un tiers des patients atteint le stade de la rémission. Atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur est une question de moyens, mais aussi d'ambition et de détermination. D'autant plus que nous disposons de stratégies efficaces pour traiter les dépressions résistantes. Parmi ces options, l'adjonction d'un antipsychotique atypique (AAP) est devenue au cours des dernières années un choix populaire dans la clinique psychiatrique. D'abord utilisés hors indication, les antipsychotiques de seconde généra-

tion ont été l'objet d'investigations scientifiques sérieuses validant la prescription de certains de ces produits dans les cas de dépressions difficiles à traiter. Des données scientifiques sont disponibles principalement pour l'aripiprazole et la quétiapine XR (quétiapine à libération prolongée). Cette dernière est d'ailleurs le seul antipsychotique atypique enregistré en Europe comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM) ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

Mots-clés : Dépression Résistante – Rémission – Antipsychotiques Atypiques

Auteur correspondant :

Pr W. Pitchot
Service de Psychologie médicale
CHU-ULg
B – 4020 Liège
Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be

Références

- Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al.** Placebo-controlled study of relapse prevention with rispéridone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, 21-30 (2008).
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al.** Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder : results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 70, 540-549 (2009).
- Bauer M, Del'Osso L, Kasper S, et al.** Quetiapine XR monotherapy, quetiapine XR plus ongoing antidepressants and lithium plus ongoing antidepressants in patients with treatment-resistant major depression. CINP, Hong Kong (2010)
- Berman RM, Fava M, Thase ME, et al.** Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*, 14, 197-206 (2009).
- Blier P, Blondeau C.** Neurobiological basis and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*, 128 (suppl. 1), 3-10 (2011).
- Citrome L.** Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder: an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgrad Med*, 122, 39-48 (2010).
- Corya SA, Andersen SW, Detke HC, et al.** Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study. *J Clin Psychiatry*, 64, 1349-56 (2003).
- Corya SA, Williamson D, Sanger TM, et al.** randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*, 23, 364-372 (2006).
- EI-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al.** Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 23, 1-16 (2010).
- Fava M, Wiesniewski SR, Thase ME et al.** Metabolic assessment of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder : a pooled analysis of 2 studies. *J Clin Psychopharmacol*, 29, 362-367 (2009).
- Kahn A, Joyce M, Atkinson S, et al.** A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 31, 418-428 (2011).
- Kamossa K, Depping AM, Gaudchau A, et al.** Second generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia (review). *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD008121 (2010).
- Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of rispéridone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*, 43, 205-14 (2009).
- Keller M.** Remission versus response : The new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry*, 65 (suppl 4), 53-59 (2004).
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao s, et al.** Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 8-19 (1994).
- Liebowitz M, Lam RW, Lepola U et al.** Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder : a randomized, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*, 27, 964-976 (2010).
- Mc Elroy SI, Guerdjikova A, Mori N et al.** Therapeutic potential of new second generation antipsychotics for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs*, 19, 1527-1544 (2010).
- McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al.** Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*, 10, 3061-75 (2009).
- Meini M, Moncini M, Cecconi D, et al.** Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence : evidence from a pilot study. *Curr Pharm Des*, 17, 1376-1383 (2011).
- Nelson JC, Pikalov A, Berman RM.** Augmentation treatment in major depressive disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4, 937-948 (2008).
- Nelson JC, Papakostas GI.** Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 166, 980-991 (2009).
- Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, et al.** Safety and Tolerability of Adjunctive Aripiprazole in Major Depressive Disorder: A Pooled Post Hoc Analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11, 344-352 (2009).
- Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, et al.** Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*, 120, 133-140 (2010).
- Pitchot W, Constant E.** Troubles dépressifs unipolaires. In Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D (Eds), Manuel de Psychopharmacologie. Gent, Academia Press, 2012.
- Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.** Dopamine and depression: the forgotten neurotransmitter. *Rev Méd Liège*, 63, 378-384 (2008).
- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al.** Effects of rispéridone augmentation in patients with treatment resistant depression : results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2505-2513 (2006).
- Ray LA, Heydari A, Zorick T.** Quetiapine for the treatment of alcoholism : scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev*, 29, 568-575 (2010).
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.** Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354, 1231-1242 (2006).
- Sanford M.** Quetiapine extended release : Adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs*, 25, 803-813 (2011).
- Tohen M, Case M, Trivedi MH, et al.** Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry*, 71, 451-462 (2010).
- Trivedi MH, Thase ME, Fava M et al.** Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder : analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry*, 69, 1928-1936 (2008).
- Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al.** An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 70, 387-96 (2009).
- Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, et al.** Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 28, 147-155 (2008).
- Weisler R, Joyce M, McGill L, et al.** Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*, 14, 299-313 (2009).
- World Health Organisation. World Health Report 2001 Mental health : new understanding, new hope. Geneva : World Health Organization 2001.

De l'utilité de poser un diagnostic dans les situations de maltraitance d'enfants

Utility to establish a diagnosis in the situation of the ill-treatment of children

Emmanuel de Becker¹

TO ESTABLISH A DIAGNOSIS IS ESSENTIAL IN THE SITUATION WHERE A CHILD IS ILL-TREATED OR SUSPECTED TO BE IT, BY THE FACT THAT WHAT EMERGES THIS TIME OF EVALUATION DIRECTS THE FUTURE OF THE CHILD AND HIS FAMILY AND, IN COROLLARY, THE TYPE OF CARE TO BE RETAINED.

THIS BEING UNDERLINED, SEVERAL THERAPEUTISTS HESITATE TO WORK IN THE DIRECTION OF AN APPROACH PERCEIVED SOMETIMES LIKE "OBJECTIFYING". THERE IS HOWEVER NO NECESSARILY DISCREPANCY BETWEEN ON THE ONE HAND THE RESPECT OF SPEAKING ABOUT THE LIVED REALITY, THE BONDS BETWEEN THIS ONE AND THE PERSONALITIES CONCERNED, AND ON THE OTHER HAND A BENEVOLENT AND NEUTRAL RECEPTION OF LIVED OF THE SUBJECTS CONCERNED.

COMPLEXITY IS SUCH THAT ANY SITUATION OF ILL-TREATMENT CANNOT BE REDUCED TO THE ONE OF ITS COMPONENTS, WHETHER IT IS SOMATIC, PSYCHOLOGICAL, PSYCHIATRIC, SOCIAL OR LEGAL. THE SPECIALIZED TEAM, REPRESENTING AN "INTEGRATIVE" DEVICE OF EVALUATION, PROPOSES TO CARRY OUT A MULTIFIELD ASSESSMENT OF THE SITUATION OF THE CHILD AND HIS SITUATION IN HIS MEDIUM OF LIFE.

Key-words : Diagnosis – Evaluation – Ill-treatment – Multidisciplinarity – Assessment.

Introduction

En médecine somatique, toute démarche clinique se doit de respecter un temps diagnostique afin d'orienter au mieux la sanction thérapeutique. Il s'agit d'un processus scientifique éprouvé, garant du traitement le plus adapté possible au bénéfice du patient. Il est ainsi inconcevable de se lancer dans des soins, quels qu'ils soient, sans avoir au préalable recueilli les informations et signes cliniques susceptibles d'éclairer le diagnostic différentiel, de comprendre les liens de causalité entre facteurs incriminés, nécessaires à l'identification de l'affection dont souffre le sujet.

Dans le champ de la Santé Mentale, la question du diagnostic anime toujours les débats tant les avis sont partagés déjà sur la définition du terme. D'aucuns estiment que l'objet premier du travail consiste à prôner l'affiliation, l'écoute, l'empathie dans la perspective de soutenir la démarche d'élaboration de l'individu ou/et du système qui consulte. Il n'est pas rare d'entendre des professionnels considérer qu'une évaluation ne peut se concevoir étant donné qu'on se situe dans les champs de la subjectivité et de l'intersubjectivité; dans cette lecture, une position diagnostique contrecarrerait le lien thérapeutique. Un « savoir » sur l'autre par l'établissement du diagnostic déséquilibrerait par trop le rapport entre sujets, jetant par là-même entre eux une distance préjudiciable ... Ceci étant relevé, d'autres cliniciens trouvent pertinent de prendre en compte une phase évaluative, estimant qu'il n'est pas antinomique de comprendre les faits avec objectivité et de rencontrer les vécus subjectifs.

Les maltraitances ne peuvent être réduites à l'une de leurs composantes, qu'elle soit pédiatrique, psychologique, psychiatrique,

sociale ou juridique. Toute situation se révèle être complexe, difficile à appréhender compte tenu des différentes composantes impliquées et de leurs enchevêtrements (1, 2, 3). La maltraitance représente donc pour le professionnel un phénomène où divers plans sont concernés. Si la prise en charge demande d'intégrer l'ensemble des aspects individuels et systémiques, la phase du diagnostic est incontournable pour objectiver les éventuelles lésions, estimer les dommages physiques et psychiques, considérer les potentialités et leur possible mobilisation (4, 5).

C'est à partir de l'expérience d'une équipe spécialisée dans l'évaluation et le traitement des situations de maltraitance d'enfants que nous développons une réflexion sur le diagnostic dans ce champ spécifique.

Le diagnostic : considérations générales

Epinglons quelques constats relatifs aux impacts de l'absence d'un temps d'élaboration diagnostique.

- Les situations de maltraitance, certainement celles qui concernent l'abus sexuel, sortent régulièrement de l'espace confidentiel et du colloque singulier de la rencontre médicale ou thérapeutique. Elles se retrouvent au centre d'affaires judiciaires, dans les litiges voire les combats acharnés que se livrent des ex-partenaires dont les enfants sont les otages, quand ce n'est pas en défrayant la chronique ou en faisant la

¹ Emmanuel de Becker, Université Catholique de Louvain, Service de Psychiatrie infanto-juvénile des Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10 / Bte 2090, B – 1200 Bruxelles,

une des médias (6, 7).

Certes, il peut être judicieux d'interpeller la Justice dans ses prérogatives tant pour protéger les mineurs d'âge que pour poursuivre les coupables et les confondre devant la responsabilité de leurs actes. Le champ de la santé n'a pas le monopole pour gérer l'ensemble des aspects des situations de maltraitance. Celles-ci mobilisent régulièrement les affects, émeuvent les collectivités, au risque de verser sans retenue dans l'émotionnel (8).

Retenons qu'une réserve participe davantage au travail de restauration après un traumatisme que l'exposition dans la sphère publique des souffrances et dommages causés. L'intimité doit être respectée quand bien même on assiste aujourd'hui à la prégnance de la diffusion et de l'utilisation des images (de soi, de l'autre).

Il n'est pas rare de constater combien une situation de maltraitance ainsi dévoilée entraîne un cortège de sentiments puissants et souvent contradictoires, que ce soit dans l'entourage de l'enfant et de l'auteur qu'au sein des professionnels impliqués, sans qu'un réel temps d'évaluation ne soit établi. Les adultes ont alors opté pour solliciter les autorités judiciaires dans l'idée d'obtenir justice, convaincus de leur bon droit, ne laissant place à aucun doute. Pour ceux-ci, le « diagnostic est fait : l'enfant est victime de l'autre ». Dans les cas de séparations conflictuelles, l'enfant est pris en otage entre ses parents. L'allégation de maltraitance dans ces circonstances n'est pas toujours mensongère et demande à être soigneusement évaluée. Régulièrement, on tente en vain d'éclaircir, dans un temps second, les tenants et aboutissants, tant les certitudes radicalisent les positions des uns et des autres (9, 10).

A propos de la Justice, nous devons constater les effets de l'engorgement des structures, qui, au-delà des individus et de la complexité du cadre et des voies utilisables (appel, recours, ...), rappellent que le temps ne s'écoule pas de façon linéaire (11).

Si l'enfant présente un rapport au temps déjà différencié comparativement à l'adulte, tant l'un que l'autre, quand il y a crise et urgence, ne peuvent souffrir d'attendre. La rage succède à l'incompréhension lorsque les démarches judiciaires se déploient dans une autre temporalité.

- Par ailleurs, que ce soit dans les consultations générales pour enfants, adolescents et adultes, qu'au cours des prises en charge de situations de maltraitance des mineurs d'âge, il est fréquent d'observer le même constat : la parole est loin d'être toujours prise en compte, loin s'en faut. Ainsi, l'anamnèse nous apprend un « possible abus » des années auparavant, l'enfant s'étant confié à un proche, ou plus rarement à un professionnel (par exemple un enseignant). Dans ce cas, on s'attend aujourd'hui à ce que ce dernier se tourne rapidement vers les structures d'aide et de soins ou vers les autorités judiciaires, dans le souci de la considération et de la protection du mineur d'âge. L'allégation, imprécise au moment anamnestique et ce d'autant que le temps est passé, a

été laissée sans suite effective, que l'enfant ait été cru ou non à l'époque. Il n'est pas rare qu'elle se réduise à quelques mots ou, de manière analogique avec une expression qualifiant le début de l'acquisition du langage chez l'enfant, à un « mot (phrase)-valise » (par exemple : « papy a fait mal au zizi »). En l'absence d'un diagnostic, bien des compréhensions sont ici possibles, allant d'un soin adéquat donné à l'enfant jusqu'à la traduction d'un acte pédophile. Pour différentes raisons, aucun adulte n'a écouté l'enfant au point de s'engager à ses côtés afin qu'une démarche d'aide, de soins ne soit établie, incluant un temps d'évaluation.

Deux grandes voies d'évolution sont généralement observées selon les mécanismes psychiques de défense à l'œuvre et les positionnements de l'entourage socio-familial. En quoi consiste la première voie ? Avec le temps, l'enfant refoule l'événement, s'en dégage faisant preuve et s'appuyant sur sa résilience. La vie se poursuit, les expériences se succèdent et les souvenirs s'estompent. Mais il arrive qu'un retour dans le conscient, brutal et surprenant, des actes subis refoulés et des affects corollaires, surgisse à l'occasion d'un nouveau traumatisme, en lien avec l'événement du passé. La réminiscence est alors douloureuse (12).

L'illustration clinique suivante évoque ce premier cas de figure. Une grand-mère maternelle demande à nous parler dans le cadre d'une évaluation de suspicion d'abus sexuel sur sa petite-fille âgée de 6 ans par son père. Sa fille, la mère de la fillette, s'est séparée du père, soupçonné d'inadéquation grave. La grand-mère qui a recueilli les confidences de l'enfant, s'en est immédiatement ouverte à sa fille qui a alors porté plainte et demandé en parallèle notre intervention. Devant sa fille, la grand-mère, profondément bouleversée, ouvre un secret enfoui en elle depuis près de cinquante ans. Nul n'est au courant et elle accepte de parler à sa fille d'un événement du passé. Elle-même a subi une agression sexuelle par un voisin. Sa parole a été à l'époque balayée par ses proches, attitude de non-considération qui s'intégrait dans une dynamique familiale chaotique. Pendant des années, un refoulement actif lui a permis de construire sa vie affective et sexuelle sans avatars particuliers. A l'annonce d'un possible abus sur sa petite-fille, son propre traumatisme fait effraction au point de déclencher une symptomatologie anxio-dépressive.

Une autre voie est possible ; celle-ci est marquée par l'impossibilité du jeune sujet à contenir psychiquement le traumatisme. Les défenses sont submergées, le Moi est envahi par les affects d'une pulsion de mort qui contrecarrent la mobilisation des ressources vitales. L'enfant est cassé d'autant que son entourage le renvoie à sa solitude et à l'isolement du statut de victime non reconnue. L'événement n'est pas considéré dans sa réalité, aucune évaluation ne donnant lieu à nul accompagnement thérapeutique, étant donné l'incrédulité des proches de l'enfant. L'acte d'agression poursuit son œuvre dans le psychisme quand ce n'est pas dans le Réel de l'enfant. Ainsi, on constate que la parole n'a fait ni arrêt ni signification. Dans ces circonstances, l'évolution de l'enfant

est marquée par une souffrance dont l'expression traduit une profonde atteinte narcissique. De véritables états de dissociation peuvent surgir. Les états anxieux et dépressions se chronifient et, en corollaire, il n'est pas rare d'observer des conduites addictives dommageables. On voit également apparaître un processus de mise en échec dans l'établissement des relations, retentissement du lien transgressif, dont la destructivité se révèle d'autant plus grave que l'auteur des faits était affectivement investi (par exemple, un membre ou un proche de la famille). Dans une conception psychodynamique, on parle de névrose traumatique quand l'agression subie s'accompagne d'un empêchement de l'expression des affects de frayeur et de colère (13, 14).

La situation clinique suivante illustre à propos cette seconde voie. Un père accompagne son fils de cinq ans à la consultation spécialisée suite à la révélation de ce dernier. L'enfant, alors qu'il allait prendre un bain, a confié à son parent : « Papy a fait pipi dans ma bouche ». Père et mère, choqués par ces propos, confrontent l'adulte incriminé, compagnon de la grand-mère maternelle, qui rétorque, non sans accent pervers dans la reformulation : « Attention, papy, c'est très proche de papa... ! ». Une plainte est déposée à la police et, en parallèle, une démarche d'aide et de soins est entamée par notre équipe spécialisée. Des entretiens individuels, de couple, de famille sont rapidement planifiés dans une perspective d'évaluation. Le père, lors d'une rencontre individuelle, s'écroule en larmes et confie : « Je ne voulais pas que ça arrive à mon fils. J'ai connu ça au même âge par un ami de ma mère. Quand je lui ai dit, elle ne m'a pas cru. Depuis, c'est toujours dans ma tête, ça fait vingt-cinq ans... Vingt-cinq ans de vie ratée, de drogue, d'échec de couple, ... sans boulot, ... ». Cet homme donne un témoignage exemplatif d'un parcours de vie traumatique.

Le diagnostic : définition et contexte légal

Le Larousse donne du diagnostic deux définitions. La première concerne l'identification d'une maladie par ses symptômes tandis que la seconde met en évidence le jugement porté sur une situation. Dans le champ précis de la santé, il est l'aboutissement logique d'une série d'examen destinés à mieux comprendre l'état d'une personne. Tout diagnostic repose sur plusieurs principes : le recueil d'une information abondante, variée et rapportée au sujet concerné ; la considération de celui-ci dans son historicité et ses modes de relation ; l'interprétation la plus plausible rendant compte du maximum de faits grâce au minimum d'hypothèses. Si on se centre sur l'analyse psychopathologique de l'enfant, on peut se référer à Houzel qui précise que le diagnostic tente « de comprendre la signification des symptômes sur le plan symbolique, économique et évolutif », c'est-à-dire s'efforcer :

- de repérer la signification inconsciente des symptômes de l'enfant, pour lui-même et pour chacun de ses parents ;
- d'apprécier la charge affective (libidinale et agressive) qui leur

est attachée et qui se trouve ainsi immobilisée et non disponible pour l'enfant ;

- d'évaluer la place des symptômes dans la trajectoire évolutive de l'enfant : s'agit-il de moyens passagers pour résoudre un conflit lié au développement, de réactions aux circonstances actuelles de la vie familiale, qu'il faut bien faire préciser (séparation, divorce, déménagement, deuil, naissance d'un puiné, etc.) ? S'agit-il de conflits déjà organisés dans le psychisme de l'enfant et que ni la maturation, ni les changements extérieurs ne modifieront durablement ?

Outre cette évaluation des symptômes par le contexte de la personnalité de l'enfant, il faut les situer par rapport au contexte familial et social.

Chaque élément recueilli demande à être situé par rapport à l'ensemble complexe que constituent :

- la position affective de chaque parent par rapport à l'enfant ;
- la trajectoire évolutive de l'enfant ;
- son fonctionnement psychique actuel.

C'est en fonction de ces trois axes que l'on pourra déduire la signification pronostique et diagnostique des symptômes» (15, p 624).

Par ailleurs, soulignons que d'autres termes sont encore utilisés à côté de celui de diagnostic. A l'origine, l'évaluation sous-tend le fait de mesurer une valeur à l'aide de critères déterminés tandis que le bilan dresse un tableau représentant l'actif et le passif. Ces deux termes sont couramment utilisés en lieu et place de celui de diagnostic.

En Communauté Française de Belgique, dans le champ de la maltraitance, le dernier décret (2004), qui définit les missions de l'équipe spécialisée, parle de « bilan pluridisciplinaire de la situation de l'enfant et de sa situation dans son milieu familial de vie » (16). Il est vrai que le terme de diagnostic renvoie en médecine à la notion de maladie dans son acception de syndrome identifié par un ensemble de symptômes déterminés. Nous nous autorisons à élargir la définition pour souligner l'impact sur l'enfant ainsi que la nécessaire analyse à réaliser dans une perspective comme celle proposée par Houzel (15). La maladie correspond alors au dysfonctionnement individuel et relationnel lié à la maltraitance s'exprimant par la souffrance à travers le traumatisme tandis que les signes cliniques se traduisent au niveau de la sphère comportementale, quand ce n'est pas par le biais d'une allégation.

Ainsi, dans notre expérience, le diagnostic de maltraitance vise, en partant de la matérialité des faits allégués et/ou constatés, à qualifier l'état d'un enfant et des membres de son entourage socio-familial, à estimer les éventuelles répercussions de l'inadéquation sur le fonctionnement individuel et relationnel, en vue de proposer le projet thérapeutique le plus pertinent.

- Par ailleurs, il y a lieu de tenir compte du contexte sociétal dans lequel s'inscrit la question du diagnostic. En effet, selon les pays et les législations en vigueur, les situations de maltraitance d'enfants peuvent être abordées concomitamment

par les voies judiciaires et non judiciaires ou exclusivement par l'une d'elles. La Belgique a opté pour le respect premier du secret professionnel traduit par la confidentialité de la rencontre avec le patient dans la finalité de l'établissement d'une relation d'aide et de soins. Ainsi, le clinicien, qui est confronté à une situation de maltraitance, avérée ou suspectée, se doit de réfléchir quant aux actes à poser en termes d'équilibre entre deux obligations liées aux soins, celle de l'assistance à personne en danger et celle du respect du secret professionnel.

La responsabilité du professionnel est donc systématiquement engagée, étant donné que, devant chaque cas de figure, il peut soit engager un traitement seul ou en partenariat, soit faire appel à d'autres instances, judiciaires en l'occurrence.

Le code de déontologie médicale belge précise que le praticien « doit opter pour une approche pluridisciplinaire de la situation, par exemple en faisant appel à une structure conçue spécifiquement pour gérer cette problématique... Lorsqu'un médecin constate qu'un enfant est en danger grave, il doit sans délai prendre les mesures nécessaires pour le protéger. Si ce danger est imminent et s'il n'y a pas d'autre moyen pour protéger l'enfant, le médecin peut communiquer ses constatations au procureur du Roi » (art. 61§1 du code de déontologie médicale) (17).

Un nombre non négligeable de situations de maltraitance intrafamiliale seront prises en charge sans interpellation des autorités judiciaires par des cliniciens de la santé en collaboration, le cas échéant, avec des équipes spécialisées. Dans le cas de maltraitance extrafamiliale, la Justice sera habituellement informée, avec ou non implication des structures d'aide et de soins. Différents critères permettent de comprendre l'issue judiciaire et/ou non judiciaire d'une situation de maltraitance, comme le jeune âge de l'enfant, le degré de reconnaissance et de collaboration de l'auteur des faits d'une part et des membres de la famille d'autre part, les mesures de protection à prendre à l'égard de l'enfant, le risque de récurrence sur l'enfant concerné et sur d'autres victimes potentielles... Devant chaque suspicion, il est conseillé à l'intervenant de s'en ouvrir à un professionnel compétent pour retenir une voie cohérente et pertinente.

Il arrive donc que le diagnostic échappe aux cliniciens si la gestion est exclusivement judiciaire. Cela concerne également parfois l'accompagnement thérapeutique qui ne sera pas proposé à l'enfant et à la famille lorsque la Justice est le seul dépositaire d'une situation de maltraitance d'enfants.

En cas de co-implication judiciaire/non judiciaire aux logiques différenciées, il y a lieu de clarifier les mandats et finalités réciproques, certainement en ce qui concerne la question du diagnostic dans son volet du recueil et de l'évaluation de l'allégation.

Le diagnostic : méthodologie

A la complexité des phénomènes humains que sont les maltraitances, devant s'inscrire et s'ancrer dans un contexte social et un cadre légal complexes, il est préférable d'opter pour

une approche plurivectorielle, plurifocale.

S'appuyant sur le cadre décretaal précisant la composition d'une équipe spécialisée nommée « SOS-Enfants », le dispositif d'évaluation se veut intégratif. Cette notion renvoie à la définition physiologique. « Intégratif » désigne la fonction d'un centre nerveux consistant à recueillir un ensemble d'informations, à l'analyser de manière complexe et à produire une réponse coordonnée de plusieurs organes. Notre dispositif répond à ces critères en l'appliquant à cette clinique spécifique, étant donné qu'une équipe SOS-Enfants composée d'assistants sociaux, de psychologues, de juristes, de médecins (pédiatre et pédopsychiatre) constitue en soi un centre nerveux pluridisciplinaire.

La place du diagnostic dans la mission d'une équipe SOS-Enfants est corrélée à l'arrêt de la maltraitance et à l'éventuelle protection de l'enfant à assurer, sur base, entre autres, de l'appréhension de la matérialité des faits. A ce propos, la finalité consiste à obtenir, non un savoir exhaustif sur l'enfant, mais à apporter aide et soins adaptés en intégrant un temps où sa parole est prise en compte, dans le cas d'une allégation. Le souci premier est de respecter l'enfant dans ce qu'il a vécu et vit et ce, dans les dimensions diachronique et synchronique de son histoire personnelle et familiale (18).

Dès lors, toute intervention de l'équipe spécialisée débute par une nécessaire analyse de la demande et/ou de la plainte et des enjeux contextuels dans lesquels elle(s) s'inscrit(vent). Sans tomber dans la précipitation, il y a lieu de s'enquérir des démarches antérieures et/ou posées en parallèle ainsi que de définir clairement mandats, rôles et objectifs de la prise en charge.

Le processus d'évaluation se déroule sur plusieurs phases qui se succèdent sur une période la plus courte possible, sans pour autant éviter de prendre le temps nécessaire à la bonne compréhension des dynamiques en présence.

Il est vrai que l'urgence rappelle que le temps ne s'écoule pas de façon linéaire et traduit un sentiment de danger imminent, de lutte entre la pulsion de mort. Quant à la crise, parfois utile à susciter ou à maintenir, elle se définit comme un moment temporaire d'instabilité et de substitution rapide remettant en question l'équilibre normal ou pathologique, que ce soit d'un sujet ou d'un système.

L'analyse des tenants et aboutissants de l'interpellation de l'équipe SOS est concomitante à la question du cadre d'intervention permettant la mise en place du processus diagnostique. Ce cadre peut soit être obtenu à l'amiable (sans autre structure tierce), négocié (avec instance extérieure comme, par exemple, le Service d'Aide à la Jeunesse) ou contraint (décidé par le Tribunal de la Jeunesse). Le Service d'Aide à la Jeunesse (S.A.J.), mis en place il y a vingt ans, représente une instance sociale (autorité administrative) qui, sur base d'une négociation et d'une collaboration des acteurs concernés (membres de la famille, professionnels impliqués), établit un accord sur le type d'aide à réaliser au bénéfice de l'enfant. Cette structure veille au bon déroulement des bilans et traitements assurés par ailleurs (19) Soulignons que la démarche diagnostique ne peut s'entre-

prendre sans avoir au préalable veillé à la protection de l'enfant ainsi qu'aux soins à lui dispenser si nécessaire. Plus un enfant est jeune, plus une hospitalisation représente une orientation recentrant la finalité d'une mise à l'écart protectrice et d'une prise en charge médicale, étape inhérente d'ailleurs à l'établissement du diagnostic.

Concrètement, dans le cas d'une évaluation d'une maltraitance intrafamiliale, la méthodologie s'appuie sur un canevas d'entretiens et d'examen successifs. Des rencontres de parole aux formats divers sont organisées que ce soit en individuel que pour les sous-systèmes composant la famille au sens large (couple, fratrie, adulte/enfant, grands-parents, ...). L'entretien avec l'enfant se réfère au paradigme psychodynamique, veillant à respecter le rythme, à soutenir l'énonciation, à se mettre à disposition en vue de faciliter l'élaboration. La rencontre singulière doit permettre à l'enfant de se sentir en sécurité suffisante pour oser aborder d'un regard différencié les événements traumatiques qu'il a traversés. L'épistémologie systémique se révèle par ailleurs pertinente pour saisir les enjeux, les alliances et coalitions au sein de la famille, ainsi que pour questionner les legs des générations précédentes. Dans un temps second, il sera question de tenter de mobiliser les différents protagonistes afin de définir des modalités relationnelles adéquates.

Une dyade de base réunissant un assistant social et un psychologue se met en place dès le début de l'évaluation. Ils planifient l'ensemble de la démarche en intégrant les examens pédiatrique et pédopsychiatrique ainsi que les testings complémentaires. Chaque situation étant singulière, la trame de l'évaluation respecte les accents de chaque famille, ses particularités. S'il est important de se référer à un canevas, celui-ci doit demeurer souple, et être adapté aux cas de figure rencontrés.

Plusieurs champs sont à explorer :

- Le champ médical, dans le sens de l'examen somatique de l'enfant, qui tente de mettre en évidence les lésions et de ré-humaniser le corps traumatisé. Reconnaissons le bien-fondé d'une rencontre à ce niveau qui permet à l'enfant d'aborder les questions, peurs, à propos de son corps. Il arrive aussi que ce contact privilégié avec le médecin l'amène à confier l'un ou l'autre propos qu'il n'aborderait pas avec d'autres professionnels, centrés sur le langage. Le corps constitue le vecteur qui rencontre habituellement les préoccupations premières de l'enfant.
- Le champ social est analysé le contexte général de l'enfant et de son entourage, c'est-à-dire la culture, les ancrages sociaux, les conditions de vie socio-économique; ce champ concerne tout le paysage singulier dans lequel prennent place les différents protagonistes.
- Le champ systémique ; de nombreux auteurs ont tenté de catégoriser les familles dites « maltraitantes » (3). Cette approche situe l'individu dans son système d'appartenance, en observant la qualité des interactions et en relevant les dysfonctionnements, les patterns interactionnels inadéquats, à côté des potentialités et ressources habituellement mises en sourdine.

- Le champ psychique incluant les éventuels traits psychopathologiques du fonctionnement individuel et de ses répercussions au niveau relationnel.

Pour mener à bien l'élaboration du diagnostic dans son volet de l'évaluation de l'état de l'enfant, nous recourons, le cas échéant, à la passation de tests comme la WISC IV, le Brunet-Lézine (ou le Bayley) pour évaluer le développement de l'enfant ; cette seconde épreuve est reproposée ultérieurement pour estimer la portée effective de l'accompagnement thérapeutique. Par ailleurs, les tests projectifs (CAT/TAT et le Rorschach), donnent des éléments éclairants sur la personnalité, en lien ou non avec la réalité vécue. Les épreuves affectives sont proposées aux parents au cas par cas (20, 21, 22).

L'approche psychiatrique et pédopsychiatrique permet de cerner les défaillances et perturbations graves dans les fonctionnements mentaux. En effet, combien n'avons-nous pas rencontré d'adultes carencés, immatures, psychotiques, voire pervers, population où l'on peut s'interroger sur la présence, entre autres, d'une forme d'anomie par défaut de transmission de valeurs et de repères ! De même, au niveau des enfants, nombreux sont traumatisés et/ou perturbés non pas tant par l'impact d'un fait de maltraitance en particulier que par l'intensité des dysfonctionnements familiaux.

Le diagnostic : les apports

Tant l'enfant que les membres de son entourage socio-familial peuvent tirer des bénéfices du temps diagnostique. Abordons quelques aspects sans prétendre être exhaustif.

Le fait de « lever le secret », les « non-dits », de considérer à sa juste valeur le vécu d'un enfant à travers la prise en compte de son énonciation et/ou l'expression comportementale participe à sa restauration narcissique (23). L'arrêt sur des éléments parfois éloignés dans le temps, l'importance accordée à la matérialité des faits et à leurs retentissements psycho-affectifs relance une dynamique psychique enrayée par le traumatisme souvent toujours à l'œuvre. Reconnaissons combien l'effet de sidération peut « mettre en panne » le développement d'un enfant dans ses fonctionnements cognitif, émotionnel, relationnel. Dans certaines situations, on observe une stigmatisation de l'enfant « qui a parlé », attitude de trahison qui jette l'opprobre sur l'auteur et/ou la famille. Les affects, peu ou pas contenus par un cadre d'évaluation, comportent une portée destructrice. L'enfant est alors doublement victime, et de l'agression en elle-même, et des retentissements délétères de l'après-coup. Travailler les aspects du diagnostic redonne du sens, contextualise l'événement en le situant dans une portée historique. Il s'agit là d'une démarche d'élaboration et d'historisation permettant à l'enfant de se réapproprier une réalité, même douloureuse, en lui assignant une gravité lourde d'impacts mais non irréversible quant à l'atteinte de la force vitale.

Relevons également que le temps, renforcé par les non-dits, l'incrédulité, voire le déni, entretient un risque de confusion entre imaginaire et réalité, quand il ne s'agit pas de fantasmes (24).

Nombre d'enfants victimes peuvent, avec le temps, se résigner à confier : « je ne sais plus, je ne sais pas » lorsqu'on les questionne sur la matérialité des faits quand ils n'affirment pas que : « c'est sûrement vrai/faux », conditionnés qu'ils sont par les dires des membres de l'entourage. Les souvenirs entretenus dans un sens ou l'autre par les adultes prennent forme dans le psychisme de l'enfant à partir, entre autres, de l'emprise affective qu'il subit.

La réécriture des événements dépend en partie du facteur de suggestibilité, qui est d'autant plus important que le sujet concerné est jeune et vulnérable (25). Le diagnostic tente de contrer cette menace de confusion, ce qui n'est pas toujours possible quand les forces de résistance en présence inclinent l'enfant à éviter de lever le voile.

Un autre intérêt du respect de ces temps évaluatifs réside dans le travail de remobilisation des mécanismes d'identification. Deux pôles sont régulièrement observés. L'enfant, seul ou en phase avec l'un ou l'autre membre de la famille, peut s'iden-

tifier massivement à une position dite de « victimisation » qui, avec le temps, se généralise au-delà de l'événement traumatique de maltraitance. Ainsi, d'une manière générale, l'enfant se construit en tant que victime des autres, des événements. Il développe une attitude de passivité, de soumission, voire d'inhibition. L'autre identification, à l'opposé de la première, consiste à retourner le processus d'agression, en devenant à son tour agresseur, éventuellement « tous azimuts », c'est-à-dire à saisir n'importe quelle occasion ou prétexte, pour rejouer le lien maltraitant et à infliger à l'autre, l'abus de pouvoir antérieurement subi. Ces enfants « légitiment » inconsciemment et/ou consciemment leur comportement par le fait qu'ils n'ont pas été pleinement reconnus ou par le fait qu'ils ont intégré cette modalité relationnelle comme valable, voire nécessaire, pour exister.

Ici encore le diagnostic devrait autoriser la mise en évidence de tels mécanismes défensifs en vue d'en déterminer une issue moins dommageable (26).

Conclusion

Le modèle proposé pour poser un diagnostic dans les situations de maltraitance, aussi élaboré soit-il, comporte inévitablement des biais. Ainsi, dans une velléité de couvrir beaucoup d'aspects, il se révèle lourd, exigeant pour l'enfant et les membres de sa famille.

Ceci étant, dans une société bouleversée dans ses repères et valeurs, confrontée à la complexité du cadre légal, les phénomènes complexes de maltraitance ne peuvent, à nos yeux, qu'être pris en charge par des systèmes professionnels capables d'intégrer un ensemble de paramètres couvrant les multiples champs de la problématique.

Le travail diagnostique ne s'arrête pas à l'évaluation du somatique et de l'intrapsychique ; il implique toujours les dimensions relationnelles, en mettant en exergue les processus interactionnels, facteurs de maltraitance (27, 28). Ceci étant souligné, les rencontres individuelles visent également à approcher comment les individus créent les liens entre réalités et représentations. Les conceptions des mondes personnels et interactionnels représentent des aspects du bilan à réaliser ainsi que les axes à poursuivre lors de l'accompagnement thérapeutique.

Nous plaidons pour une évaluation large, intégrant les niveaux de la réalité, du symbolique et de l'imaginaire, en veillant à assurer une dynamique constante entre eux, au niveau individuel et groupal (29).

Par ailleurs, un diagnostic infirmé ne sous-entend pas l'absence de nécessité de soins. Il y a, dans ce cas, à comprendre les tenants et aboutissants d'une parole mensongère (« fausse allégation ») en veillant à ne pas renforcer la culpabilité de l'enfant entretenue par lui-même et souvent amplifiée par l'entourage (30).

In fine, interrogeons-nous toujours pour savoir si nous avons suffisamment déployé les diverses modalités nécessaires pour comprendre la situation d'un enfant et de sa famille, afin de proposer le traitement le plus pertinent et le plus adapté possible.

Résumé

Poser un diagnostic est essentiel dans les situations où un enfant est maltraité ou suspecté l'être, par le fait que ce qui émerge de ce temps d'évaluation oriente la destinée d'un enfant et de sa famille et, en corollaire, le type d'accompagnement à retenir. Ceci étant souligné, nombre de thérapeutes hésitent à travailler dans le sens d'une approche perçue parfois comme « objectivante ». Il n'y a cependant pas nécessairement d'antinomie entre, d'une part, le respect d'un temps d'arrêt que représentent le diagnostic, le fait de parler d'une réalité vécue, les liens entre celle-ci et les personnalités en jeu, et d'autre part un accueil bienveillant et neutre du vécu des sujets concernés.

La complexité est telle que toute situation de maltraitance ne peut être réduite à l'une de ces composantes, qu'elle soit somatique, psychologique, psychiatrique, sociale ou juridique. L'équipe spécialisée, constituant un dispositif d'évaluation intégratif, propose de réaliser un bilan pluridisciplinaire de la situation de l'enfant et de sa situation dans son milieu familial de vie.

Mots-clés : Diagnostic – Bilan – Evaluation – Maltraitance – Pluridisciplinarité

Références

1. **Piperno F., Di Biasi S., Levi G.** Evaluation of family drawings of physically and sexually abused children. *European child and Adolescent psychiatry*, 16, 389-397 (2007) .
2. **Yancey C. T., Hansen D. J.** Relationship of personal, familial, and abuse-specific factors with outcome following childhood sexual abuse. *Aggression and violent Behavior*, 15; 410-421 (2010).
3. **Haesevoets Y-H.** Traumatismes de l'enfance et de l'adolescence. *De Boeck*, Bruxelles, (2008).
4. **Berger M., Ciccone A., Guedeney N., et al.** « La résidence alternée chez les enfants de moins de six ans : situation à hauts risques psychiques. *Devenir*, 16 ; pp. 213-28 (2004).
5. **Hayez J-Y., de Becker E.** La parole de l'enfant en souffrance : accueillir, évaluer et accompagner. Paris, *Dunod*, (2010).
6. **Nouwynck L.** « Le secret professionnel des intervenants psycho-médico-sociaux dans un contexte judiciaire : un outil de travail protégé par la loi », in. X. (sous la direction de Brandon I. et Cartuyvels Y.), Judiciaire et thérapeutique : quelles articulations ?, Bruxelles, *La Charte*, pp. 61-78 (2004).
7. **Cartuyvels Y.** « Gestion des risques et intervention en réseau : les principes d'une nouvelle gouvernance ? », in. X. (sous la direction de Brandon I. et Cartuyvels Y.), Judiciaire et thérapeutique : quelles articulations ?, Bruxelles, *La Charte*, pp. 5-20 (2004).
8. **Izard E.** « Troubles psychiques observés chez les enfants vivant en résidence alternée non conflictuelle : expérience personnelle », *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 57, pp. 173-181 (2009).
9. **Leventhal J. M., Murphy J. L., Asnes A. G.** Evaluations of child sexual abuse : Recognition of overt and latent family concerns. *Child Abuse & Neglect*, 34, 289-295 (2010) .
10. **Gagné M-H., Drapeau S., Melançon C., et al.** Links between parental psychological violence, other family disturbances, and children's Adjustment. *Family Process*, 46 (4), 523-542 (2007).
11. **Frémy D.** A propos de la parole de l'enfant : éléments de réflexion dans le contexte d'expertise psychiatrique pénale. *Annales Médico-Psychologiques*, 165, 32-36 (2007).
12. **Lebrun J-P., Volckrick E.** Avons-nous encore besoin d'un tiers ? *Erès*, (2005).
13. **Moss E.** Maltreatment and attachment-based intervention. *Developmental Psychology*, 41, 773-7833 (2010).
14. **Clément M-E, Chamberland C.** Physical violence and psychological aggression towards children : Five-year trends in practices and attitudes from two population surveys. *Child Abuse & Neglect*, 31, 1001-1011 (2007).
15. **Houzel D.** L'examen psychiatrique in Lebovici S., Diatkine R., Soule M. Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. P. 615-631. *Quadrige*. PUF, Paris (1999).
16. Décret relatif à l'Aide aux enfants victimes de maltraitances. Ministère de la Communauté Française de Belgique, 12/05/2004.
17. Code de déontologie médicale. Titre II : Le médecin au service du patient. Ordre des Médecins. Belgique. Dernière mise à jour en octobre 2011.
18. **Cyr M., Euser E. M., Bakermans-Kranenburg et al.** Attachment security and disorganization in maltreating and high-risk families: A series of meta-analyses. *Development and Psychopathology*, 22, 87-108 (2010).
19. Commission communautaire de la Région de Bruxelles-Capitale : Ordonnance relative à l'Aide à la Jeunesse, 29/04/2004.
20. **Roman P.** Les épreuves projectives dans l'examen psychologique, Paris, *Dunod*, 2006.
21. **Emmanueli M.** L'examen psychologique en clinique, Paris, *Dunod*, (2004).
22. **Roskam I., Stievenart M., Deschuyteneer L. et al.** Revision and validation of the Family Apperception Test : Somme psychometric properties. *The Family Journal*, 18 (3), 297-309 (2010).
23. **Barthelemi E., Meerseman C., Servais J-F.** en collaboration avec Delattre T. « Confidentialité et secret professionnel : enjeux pour une société démocratique », Temps d'Arrêt, Bruxelles, Ministère de la Communauté française (2004).
24. **Margolin G., Vickerman K. A., Ramos et al.** Youth exposed to violence: stability, co-occurrence, and context. *Clinical child and Psychological Review*, 12, 39-54 (2009).
25. **Jourilès E. N., McDonald R., Rosenfield D. et al.** Improving parenting in families referred for child maltreatment : A randomized controlled trial examining effects of project support. *Journal of Family Psychology*, 24 (3), 328-338 (2010).
26. **Griffin M. L., Amodeo M.** Predicting long-term outcomes for women physically abused in childhood: contribution of abuse severity versus family environment. *Child Abuse & Neglect*, 34, 724-733 (2010).
27. **de Becker E., Chapelle S.** L'accompagnement systémique des familles abusives. *Thérapie familiale*, 31, n° 1, p. 65-78 (2010).
28. **Parret C., Iguenane J.** « Accompagner l'enfant maltraité et sa famille », *Dunod*, (2006).
29. **de Becker E., Leurquin F.** L'impact des maltraitances physiques infantiles. *Annales Médico-Psychologiques*, 168, 746-751 (2010).

Auteur correspondant :

Dr E. De Becker
 Psychiatrie infanto-juvénile, Cliniques universitaires Saint-Luc
 Avenue Hippocrate, 10 / Bte 2090,
 B – 1200 Bruxelles
 Email : emmanuel.debecker@uclouvain.be

Lien entre burn-out et syndrome dépressif

Relationship between burnout and depressive syndrome

S.Terrasse¹, C.Brackelaire¹, L.From¹, Z.Hashemi Afrapoli¹, D.Neu²,
Y.M.Vandriette², P.Verbanck², P.Corten¹

Introduction

PROFESSIONAL BURNOUT IS A PATHOLOGICAL REACTION TO THE PSYCHOLOGICAL STRESS MET AT WORK. THIS SYNDROME IS THE RESULT OF CHRONIC STRESS AND THE INTENSIVE USE OF COPING STRATEGIES. IT IS MANIFESTED BY PHYSICAL AND EMOTIONAL EXHAUSTION, INVOLVING THE DEVELOPMENT OF NEGATIVE JOB ATTITUDE, COUPLED WITH A SENSE OF FRUSTRATION AND FAILURE.

BACKGROUND. – ALTHOUGH BURNOUT IS WIDELY SPREAD, IT REMAINS ABSENT FROM OFFICIAL CLASSIFICATIONS, AND HAS NO CLEAR DEFINITION. MASLACH ET AL. [MASLACH BURNOUT INVENTORY. THIRD EDITION. (1996)] DEVELOPED A RATING SCALE OF BURNOUT, THE “MASLACH BURNOUT INVENTORY-GENERAL SURVEY” (MBI-GS). THEY USE THREE DIMENSIONS TO ASSESS BURNOUT: EMOTIONAL EXHAUSTION, DEPERSONALIZATION, AND LACK OF PROFESSIONAL ACCOMPLISHMENT. EACH DIMENSION IS MEASURED IN INTENSITY AND FREQUENCY. THE RESULT OF THE MBI-GS IS USUALLY EXPRESSED AS A LEVEL (0 TO 8). IN THIS STUDY WE ALSO USE THE OVERALL SCORE OF THE SIX SUB-SCALES (0 TO 264).

Objectives

WHILE SOME ASSOCIATION BETWEEN BURNOUT AND DEPRESSION HAS BEEN DESCRIBED PREVIOUSLY, THE SPECIFIC QUALIFICATION OF THIS RELATIONSHIP IS NOT YET CLEARLY ESTABLISHED. THE AIM OF THIS STUDY IS TO ASSESS TO WHAT EXTENT SOME CASES OF BURNOUT COULD BE CONSIDERED A FORM OF DEPRESSIVE SYNDROME. TO THIS END, WE ANALYZE THE SIMILARITIES BETWEEN THE CLINICAL AND PSYCHOMETRIC CHARACTERISTICS OF BURNOUT AND SOME DEPRESSIVE SYMPTOMS.

Method

THE SAMPLE WAS COMPOSED OF PATIENTS WITH THE INCLUSION CRITERIA FOR CHRONIC STRESS RELATED TO WORK. THE BURNOUT HAS BEEN EVALUATED BY THE MBI-GS. THE INTENSITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS WAS ASSESSED USING FOUR PSYCHIATRIC STATUS RATING SCALES (OR SUBSCALES) : THE “GENERAL HEALTH QUESTIONNAIRE” OF D.P GOLBERG (GHQ-28, DEPRESSION SUBSCALE), THE “BECK DEPRESSION INVENTORY” (BDI-13), THE “HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE” OF ZIGMOND A.S. AND SNAITH R.P. (HAD, DEPRESSION SUBSCALE) AND THE “MONTGOMERY AND ASBERG DEPRESSION RATING SCALE” (MADRS). BY DEPRESSIVE SYNDROME, WE MEAN DEPRESSIVE SYMPTOMS VALIDATED BY ONE OF THESE DEPRESSION SCALES. WE CONDUCTED A STATISTICAL STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DEPRESSION SCALES AND THE MBI-GS, BY MEANS OF PEARSON’S LINEAR CORRELATION AND THE CHI-2 TEST.

Results

AMONG THE 65 PATIENTS (25 TO 63 YEARS OLD) INCLUDED IN THIS STUDY, THERE WERE 49 WITH ADVANCED BURNOUT (MBI LEVEL ≥ 7) AND 22 WITH A HIGH MBI OVERALL SCORE (MBI SCORE > 132). 22 OF THEM HAD SIGNIFICANT DEPRESSIVE SYMPTOMS ON THE GHQ-DEP (SUBSCALE OF THE GHQ-28 FOR DEPRESSION ONLY), 23 ON THE BDI-13, 30 ON THE HAD-D (HAD, DEPRESSION SUBSCALE) AND 38 ON THE MADRS. THE STATISTICAL STUDY CONFIRMS THAT BURNOUT IS ASSOCIATED WITH A DEPRESSIVE SYNDROME. THE CORRELATION COEFFICIENT BETWEEN ALL THE DEPRESSION SCALES AND THE MBI-GS OVERALL SCORE WAS SIGNIFICANT (R BETWEEN 0.40 AND 0.56, $P < 0.001$). THE CORRELATION IS ALSO SIGNIFICANT BETWEEN THREE DEPRESSION SCALES (MADRS, HAD-D, BDI-13) AND THE MBI-GS BURNOUT LEVEL (R BETWEEN 0.31 AND 0.44, $P < 0.05$). THE 3 DIMENSIONS OF BURNOUT ARE CORRELATED WITH ALMOST ALL SCALES OF DEPRESSION. THE PREVALENCE OF DEPRESSIVE SYNDROME IS HIGHER AMONG PATIENTS WITH EITHER SEVERE (MBI SCORE > 132) OR ADVANCED BURNOUT. IN THE CASE OF THE MADRS, THE PREVALENCE IS HIGHEST (ABOUT 70% FOR BOTH ADVANCED AND SEVERE BURNOUT). A FURTHER STUDY OF THE MADRS ITEMS SHOWED THAT PATIENTS WITH ADVANCED BURNOUT SUFFER FROM IMPORTANT IRRITABILITY AND SLEEPING DISORDERS.

Conclusion

THE THREE DIMENSIONS OF BURNOUT SHARE COMMON FEATURES WITH A DEPRESSIVE SYNDROME, ESPECIALLY EMOTIONAL EXHAUSTION. THIS DEPRESSIVE SYNDROME WOULD BE MAINLY CENTERED ON IRRITABILITY AND ANXIETY.

PATIENTS WITH ADVANCED BURNOUT DO NOT ALWAYS SUFFER CONJOINTLY FROM DEPRESSION, BUT AN ASSESSMENT OF DEPRESSIVE SYMPTOMS MAY LEAD TO A MORE APPROPRIATE TREATMENT.

Keywords : Burnout - Psychological stress - Professionnal burnout - Maslach Burnout Inventory - Psychiatric status rating scales

¹ Clinique du stress, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles (ULB), 4, Square Arthur Van Gehuchten, 1020 Bruxelles, Belgique

² CHU Brugmann, ULB, Belgique

Affiliation : Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique. Institution : Clinique du stress, CHU Brugmann, ULB, 4, Square Arthur Van Gehuchten, 1020 Bruxelles, Belgique. Remerciement : au Professeur P. Corten d’avoir promu cette étude particulièrement originale ainsi qu’au Professeur P. Verbanck et au CHU Brugmann, ULB qui nous ont permis de collecter les données nécessaires à la réalisation de l’étude.

Conflit d’intérêt :Aucun.

Introduction

En l'état actuel de la recherche, les états dépressifs et le burnout (BO) semblent associés mais la nature de leur relation reste peu claire. Alors que les troubles dépressifs sont officiellement considérés comme une affection mentale, le BO demeure quant à lui non intégré aux grands systèmes de classification internationaux tels que l'ICD-10 (26) et le DSM-IV-TR (2).

Le BO est connu dans la littérature scientifique depuis le milieu des années 1970 (5,13), il est défini comme un processus pathologique provenant de l'utilisation répétée de mécanismes adaptatifs pour améliorer la résilience face au stress rencontré sur le plan professionnel.

Ce syndrome est spécifiquement lié au travail. Au départ, il a été identifié et très étudié dans les services de santé et de l'éducation. Ainsi une échelle d'évaluation du BO a été développée par Maslach et Jackson (14) : le « Maslach Burnout Inventory » (MBI-HSS pour « Human Services Survey » ou MBI-ES pour « Educationnal Survey »). Par la suite le concept de BO a été étendu à d'autres professions, dont certaines extérieures au secteur de l'aide aux personnes (commerciaux, entrepreneurs, policiers, ...), c'est ainsi qu'une troisième version est apparue nommée « MBI-General Survey » (MBI-GS) (15).

Des recherches sur le recouvrement entre les états dépressifs et le BO ont été menées par plusieurs auteurs, notamment Maslach et al. (16), Nyklicek et al. (21) et plus spécifiquement sur le plan de l'épuisement émotionnel Leiter et al. (11). Aussi bien lors d'un stress que lors d'une dépression, des modifications cellulaires au niveau de l'hippocampe sont observables. Un stress important provoque en outre une suppression de la neurogenèse au niveau du gyrus denté (4,7,17,18) et la dépression serait associée à une diminution du volume de l'hippocampe (6,25). Ainsi le BO pourrait mener chez certaines personnes à des symptômes dépressifs (10,11). En outre, selon Nyklicek et al. (21), le plus fort prédicteur pour les 3 dimensions constituant le MBI-GS serait la présence de symptômes dépressifs. D'autres études plus récentes ont mis en évidence le fait que le BO à un stade avancé partage un plus grand nombre de caractéristiques qualitatives avec les troubles dépressifs (1,10), et d'après Ahola et al. (1), seule la moitié des sujets présentant un BO sévère souffre conjointement de troubles dépressifs. Ceci rejoint la thèse selon laquelle il existerait deux expressions du BO : l'une ayant peu de caractéristiques communes avec la dépression, et l'autre, plus sévère, y étant davantage associée (9). Un autre point de vue serait que le BO soit comparable à une forme particulière de dépression décrite notamment par Malhi et al. (12) et Parker (22,23). Cette dépression non mélancolique serait de type « irritable » chez les personnes présentant un locus de contrôle externe et « anxieuse » chez les personnes à locus de contrôle interne.

Dans cette étude nous analyserons la corrélation entre le BO et les symptômes dépressifs à l'aide du MBI-GS et de 4 échelles de souffrance mentale. Ces échelles mesurent entre autres différents aspects de la dépression. Nous établirons laquelle est

la plus associée à la gravité du BO, puis les symptômes mesurés dans cette échelle les plus fortement scorés chez les patients atteints de BO avancé. Cette démarche pourrait nous amener à clarifier les recouvrements symptomatologiques entre le BO et différentes formes de syndromes dépressifs.

Méthodologie

Sujets

Il s'agit ici d'une étude transversale menée sur des patients de la Clinique du Stress (CHU Brugmann). De janvier 2006 à avril 2007, nous avons évalué 122 personnes ayant présenté les critères d'inclusion pour un stress pathologique chronique (soit : 1. un état de tension persistant vécu négativement ; 2. l'individu est – ou se sent – incapable de répondre adéquatement à la tâche qui lui est assignée ; 3. cette incapacité, sur le long terme, a des conséquences significatives ; 4. on observe que cette inaptitude entraîne des conséquences physiologiques, psychologiques et sociales objectivables). Après évaluation, 65 personnes avaient répondu aux échelles nécessaires pour cette étude, et leur stress était d'origine professionnelle. Cet échantillon de population comprend 35 hommes âgés de 33 à 63 ans et 30 femmes âgées de 25 à 58 ans.

Mesures

Les symptômes dépressifs ont été évalués à l'aide des 4 échelles suivantes :

- Le General Health Questionnaire de DP. Goldberg (GHQ-28) (8) mesure la souffrance mentale globale. Cette version en 28 items propose 4 sous-échelles : la dépression (GHQ-DEP), l'anxiété, la somatisation et l'impact fonctionnel. Chaque item comporte 4 réponses possibles cotées soit en réponse bimodale (GHQ-Y/N), soit en scorant (de 0 à 2, selon les pratiques de la Clinique du Stress) pour une utilisation dimensionnelle (GHQ intensité, GHQ-INT). Nous étudierons ici plus en détail la sous-échelle GHQ-DEP, avec un seuil significatif de 7 sur 14.
- Le Beck Depression Inventory en 13 items (BDI-13) (3) ou inventaire abrégé de dépression de Beck, qui mesure les aspects subjectifs de la dépression. Chaque item est scoré de 0 à 3, la note seuil est de 16 sur 39.
- L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) de Zigmond et Snaithe (27). Cette échelle permet l'évaluation de la dimension anxieuse (HAD-A) et de la dimension dépressive (HAD-D), chacune évaluée par 7 items (scorés de 0 à 3). Pour le total des 14 items de la HAD, la note seuil optimale serait de 19 sur 42. La note seuil pour la HAD-D est de 11 sur 21.
- L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) (20) est une échelle d'hétéro-évaluation de la sémiologie dépressive en 10 items. Elle met l'accent sur la différenciation des degrés de gravité de la dépression. Les items sont scorés de 0 à 6, la note-seuil a été fixée à 21 sur 60 dans cette étude.

Ces échelles et sous-échelles diffèrent de par la nature de leurs items. Les items du GHQ-DEP soulignent les idées noires et les idées suicidaires. Un plus grand nombre de ceux du BDI-13 mesurent la tristesse. Quant aux items de la HAD-D, ils sont plus axés sur la perte de plaisir. La MADRS est une échelle plus homogène. Par syndrome dépressif nous entendons une symptomatologie dépressive validée par au moins une de ces 4 échelles de dépression.

Le BO a été mesuré avec le Maslach Burnout Inventory-General Survey (MBI-GS) (15). Cette échelle d'auto-évaluation du BO ne s'applique qu'à des personnes actives professionnellement. Le MBI-GS explore les 3 dimensions du BO : l'épuisement émotionnel, le cynisme et la démotivation. Dans sa version française elle comporte 22 items évalués en fréquence (scorée de 0 à 6) et en intensité (scorée de 1 à 7). Les 6 scores résultants sont considérés comme significatifs à partir des seuils suivants :

- supérieur à 29 en fréquence, à 39 en intensité pour l'épuisement émotionnel,
- supérieur à 11 en fréquence, à 14 en intensité pour le cynisme,
- supérieur à 33 en fréquence, à 37 en intensité pour l'accomplissement professionnel,

Maslach et al. (15) proposent également une gradation du BO en stades (de 0 à 8) suivant le nombre et le type de scores significatifs. Le stade 0 correspond à l'absence de score significatif et les stades 1 à 3 correspondent à au moins un score significatif en intensité mais pas en fréquence. Lorsqu'une des dimensions du BO est significative tant en fréquence qu'en intensité cela signifie que le processus du BO est engagé (stades 4 à 6). Le BO est largement engagé (stade 7) lorsque deux dimensions sont significatives tant en fréquence qu'en intensité. Quand les 3 dimensions sont significatives tant en intensité qu'en fréquence, le stade du BO est de 8.

Dans cette étude, le BO a, en outre, été évalué en score total (les scores en fréquences sont ramenés sur une gradation de 0 à 6), avec un score global maximum du MBI-GS de 264.

Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel Simstat® (24) pour le traitement statistique des données obtenues à l'aide des différentes échel-

les. Pour tester l'hypothèse selon laquelle le MBI-GS serait davantage associé à certaines échelles de dépression qu'à d'autres, nous avons utilisé la corrélation linéaire et le Chi-2 de Pearson. Le seuil significatif a été fixé à 5% ($p < 0,05$).

Résultats

Description de l'échantillon

Parmi les 65 patients de notre échantillon, 22 ont un score global de BO (MBI-TOT) supérieur ou égal à 132 (autant d'homme que de femme). Quarante-neuf patients, dont 26 hommes et 23 femmes, présentent un stade de BO (MBI-STA) supérieur ou égal à 7 (42 sont au stade 7 et 7 au stade 8). Aucun patient n'est au stade 5 ou 6, et 16 présentent un stade inférieur à 5. Selon la MADRS (pour une note seuil de 21), 38 patients sont en dépression sévère. Selon la HAD-D (note seuil de 11), 30 patients traversent un épisode dépressif majeur. Selon l'échelle BDI-13 (note seuil de 16), 23 patients sont en dépression sévère. Et 22 patients présentent un score supérieur ou égal à 7 à la GHQ-DEP, caractéristique d'une dépression.

Relation entre le BO et les symptômes dépressifs

Corrélation entre l'échelle MBI-GS et les échelles de souffrance mentale

Les échelles sont toutes corrélées positivement de manière significative ($p \leq 0,001$) au score global du BO (MBI-TOT). Par ordre décroissant de coefficient de corrélation (R variant de 0,56 à 0,40) on trouve successivement la BDI-13, la HAD-D, la HAD, la GHQ-INT, GHQ-Y/N, la MADRS et la GHQ-DEP (Tableau 1).

Une corrélation positive significative légèrement inférieure ($p \leq 0,05$) se retrouve entre les stades du BO (MBI-STA) et les échelles de souffrance mentale à l'exception de la GHQ-DEP, avec par ordre décroissant de coefficient de corrélation (R variant de 0,44 à 0,31) la BDI-13, la HAD-D, la GHQ-Y/N, la GHQ-INT, la HAD, puis la MADRS (Tableau 1).

Tableau 1

Coefficients de corrélation entre le MBI-GS en scores ou en stades et les échelles de dépression.

Echelles / Sous-échelles	Corrélation de Pearson : R	
	MBI-TOT	MBI-STA
BDI-13	0,56 (a)	0,44 (a)
HAD-D	0,54 (a)	0,44 (a)
HAD	0,54 (a)	0,36 (b)
GHQ-INT	0,53 (a)	0,37 (b)
GHQ-Y/N	0,50 (a)	0,40 (a)
MADRS	0,43 (a)	0,31 (c)
GHQ-DEP	0,40 (a)	NS

(a) : $p < 0,001$; (b) : $p < 0,01$; (c) : $p < 0,05$, NS : Non Significatif

Corrélation entre les 3 dimensions du BO et les échelles de souffrance mentale

- Dimension « épuisement émotionnel » du BO (MBI-EMO) : Les échelles sont toutes corrélées positivement (R variant de 0,55 à 0,31) de manière significative ($p \leq 0,05$) en fréquence et en intensité à l'exception encore de la GHQ-DEP (Tableau 2).
- Dimension « cynisme » du BO (MBI-CYN) : Les échelles sont toutes corrélées positivement (R variant de 0,44 à 0,31) de manière significative ($p \leq 0,05$) en intensité et en fréquence, à l'exception de la MADRS (Tableau 2).
- Dimension « accomplissement professionnel » du BO (MBI-AP) : En fréquence et en intensité, les échelles sont toutes corrélées négativement (R variant de -0,4 à -0,28) de manière significative ($p \leq 0,05$) excepté la sous-échelle GHQ-DEP (Tableau 2).

Analyse de la relation entre le BO et les syndromes dépressifs par un test en Chi2

D'après les résultats d'un test d'indépendance à un degré de liberté en Chi-2, le BO avancé est davantage lié à la dépression majeure mais de manière différente selon que le MBI-TOT (Fig. 1) ou le MBI-STA (Fig. 2) est considéré pour évaluer le seuil du BO. L'hypothèse nulle utilisée est que les patients atteints d'un BO avancé ne présentent pas plus de syndromes dépressifs. Les intervalles de confiance indiqués sont calculés sur base du Chi-2 dans les résultats suivants. Nous considérons que le test est significatif pour $p \leq 0,05$.

Pour l'évaluation du BO en score global (Fig. 1) :

- 59,1% des patients en BO sévère (MBI-TOT ≥ 132) ont un score supérieur à 16 pour la BDI-13, contre 23,3% des autres (Chi-2 = 8,1742 ; 1dl ; $p = 0,0042$). On observe donc 2,54 fois plus (risque relatif) de dépression majeure parmi les patients en BO sévère.
- 68,2% des patients en BO sévère ont un score supérieur à 11 pour la HAD-D contre 34,9% des autres (Chi-2 = 6,4931 ; 1dl ; $p = 0,0108$), soit un risque relatif de 1,95.
- 50% des patients en BO sévère ont un score supérieur à 7 pour la GHQ-DEP contre 25,6% des autres (Chi-2 = 3,8757 ; 1dl ; $p = 0,049$), soit un risque relatif de 1,95.

Tableau 2

Corrélation entre les trois dimensions du MBI-GS et les échelles de dépression.

Echelles	Corrélation de Pearson : P					
	MBI-EMO (F)	MBI-EMO (I)	MBI-CYN (F)	MBI-CYN (I)	MBI-AP (F)	MBI-AP (I)
HAD	0,55 (a)	0,55 (a)	0,34 (b)	0,37 (b)	NS	NS
BDI-13	0,48 (a)	0,48 (a)	0,37 (b)	0,40 (a)	-0,30 (c)	-0,33 (b)
GHQ-DEP	NS	NS	0,38 (b)	0,37 (b)	NS	NS
GHQ - Y/N	0,47 (a)	0,48 (a)	0,31 (c)	0,43 (a)	NS	NS
GHQ-INT	0,48 (a)	0,48 (a)	0,34 (b)	0,44 (a)	NS	NS
HAD-D	0,42 (a)	0,48 (a)	0,37 (b)	0,33 (b)	-0,28 (c)	-0,35 (b)
MADRS	0,31 (c)	0,35 (b)	NS	NS	-0,40 (a)	-0,40 (a)

(a) : $R < 0,001$; (b) : $R < 0,01$; (c) : $R < 0,05$; NS : Non Significatif, (F) : Score en fréquence ; (I) : Score en intensité, MBI-EMO : dimension «Épuisement émotionnel», MBI-CYN : dimension «Cynisme», MBI-AP : dimension «Accomplissement professionnel»

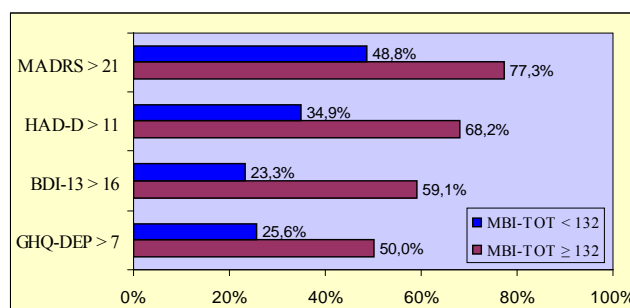


Figure 1
Prévalence d'un syndrome dépressif selon différentes échelles de dépression parmi les patients en BO sévère ou non suivant le MBI-TOT.

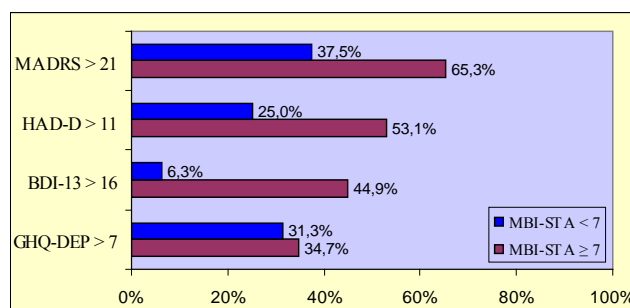


Figure 2
Prévalence d'un syndrome dépressif selon différentes échelles de dépression parmi les patients en BO largement engagé ou non suivant le MBI-STA. Pour rappel, aucun patient de notre échantillon ne présente un stade 5 ou 6.

- 77,3% des patients en BO sévère ont un score supérieur à 21 pour la MADRS contre 48,8% des autres (Chi-2 = 4,8460 ; 1dl ; $p = 0,0277$), soit un risque relatif de 1,58.

Pour l'évaluation du BO en stades (Fig. 2) :

- 44,9% des patients en BO largement engagé (MBI-STA ≥ 7) ont un score supérieur à 16 pour la BDI-13, contre 6,3% des autres (Chi-2 = 7,8796 ; 1dl ; $p = 0,005$). On observe donc 7 fois plus de dépression majeure chez les patients en BO largement engagé.
- 53,1% des patients en BO largement engagé ont un score supérieur à 11 pour la HAD-D contre 25% des autres (Chi-2

= 3,8217 ; 1dl ; $p = 0,0506$ faiblement non significatif), soit un risque relatif de 2,1.

- 65,3% des patients en BO largement engagé ont un score supérieur à 21 pour la MADRS contre 37,5% des autres (Chi-2 = 3,8403 ; 1dl ; $p = 0,05$), soit un risque relatif de 1,75.
- Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le score de la GHQ-DEP et les stades du BO ($p = 0,8$).

Nous remarquons en outre que tous les patients ayant un MBI-TOT supérieur ou égal à 132 ont un score significatif sur au moins une des échelles de dépression utilisée, c'est également le cas de 85,7 % des patients en BO largement engagé (MBI-STA ≥ 7).

Relation entre les items de la MADRS et le BO

Parmi les échelles de dépression considérées, la MADRS révèle le plus grand nombre de patients dépressifs dans le sous-groupe des patients en BO sévère ou largement engagé. Nous constatons que l'item 3 (tension intérieure ou irritabilité) et l'item 7 (réduction de sommeil) sont les plus fortement scorés pour ces patients. Pour les 22 patients présentant un score global important (MBI-TOT ≥ 132), la moyenne de l'item 3 est de 3,41 (Std Dev $\sigma = 1,01$) et celle de l'item 7 est de 3,32 ($\sigma = 1,13$). Pour les 49 patients en BO largement engagé (MBI-STA ≥ 7), la moyenne de l'item 3 est de 3,39 ($\sigma = 1,02$) et celle de l'item 7 est de 3,20 ($\sigma = 1,10$). Les items les moins scorés de la MADRS sont l'item 6 (idées de suicide) et l'item 8 (réduction d'appétit). Les patients de cette étude en BO largement engagé ou sévère qui ont un score significatif à la MADRS présentent donc un syndrome dépressif de type irritable ou anxieux avec troubles du sommeil mais peu d'idée suicidaire et peu de réduction d'appétit.

Discussion

Liens entre les échelles de dépression et les dimensions du BO

Nous constatons une association entre le BO et les syndromes dépressifs en concordance avec les résultats mentionnés dans des études antérieures (11,16,19). Nos échelles de référence sont presque toutes corrélées au MBI-GS, mais à des degrés différents. Les trois dimensions du BO présentent également une association significative avec les échelles de mesure. La dimension « épuisement émotionnel » du BO est globalement la plus corrélée. Cette association avait déjà été mise en évidence dans d'autres études (11,19). D'après Nyklicek et al. (21), le coeffi-

cient de corrélation entre la MBI-EMO et les troubles dépressifs était de 0,49 ($p < 0,001$) avec une évaluation par l'échelle de dépression d'Edinburgh. Dans une étude de McKnight et al. (19), le coefficient de corrélation entre la MBI-EMO et l'échelle de Beck (21 items) passait de 0,38 à 0,5 sur 2 ans d'observation. Nous observons ici que l'échelle la plus corrélée avec la MBI-EMO est la HAD ($R = 0,55$). Soulignons que cette échelle mesure une dimension dépressive, mais également anxieuse.

En ce qui concerne la dimension « cynisme » (MBI-CYN), l'échelle de dépression globalement la plus corrélée est la BDI-13. La MADRS est l'échelle la plus corrélée ($R = -0,4$) à la dimension « accomplissement professionnel » (MBI-AP), la valeur absolue de R trouvée étant plus élevée que dans la corrélation avec l'échelle d'Edinburgh de l'étude de Nyklicek et al. ($R = -0,26$) (21). Ceci laisse supposer que la MADRS serait une bonne échelle pour évaluer certains symptômes dépressifs les plus associés à la dimension accomplissement professionnel du BO.

Au vu de la variabilité des corrélations, il semble donc important de conserver les sous-scores pour les trois dimensions ainsi que le score total dans les études cliniques afin de mieux pouvoir étudier les symptômes des troubles dépressifs associés au BO.

Prévalence et risque relatif de dépression majeure dans le BO engagé

Le BO est plus fortement lié à la dépression lorsqu'il est à un stade engagé, comme ce fut précédemment observé (1,10,21). Dans cette étude, nous avons montré que le risque de présenter un syndrome dépressif est plus grand quand le BO est largement engagé ou sévère. Parmi les patients en BO sévère (suivant le MBI-TOT), tous présentent un syndrome dépressif (selon au moins une échelle), et pour une échelle donnée, plus de la moitié sont positifs. Selon Ahola et al. (1) environ la moitié des patients souffrant d'un BO sévère présenteraient aussi des troubles dépressifs, ce qui est conforme à ce résultat.

La MADRS, la HAD-D et le BDI-13 montrent par ordre décroissant les prévalences les plus élevées de dépression parmi les patients en BO avancé, tant pour l'évaluation en score qu'en stade. Il est à noter que le BDI-13 présente le plus haut risque relatif, lorsque le BO est évalué en stade. Dans le cas de la MADRS nous avons en outre étudié les items dans le but de mieux qualifier le caractère dépressif du BO. Il en ressort que le BO largement engagé se rapprocherait d'un type de dépression irritable ou anxieuse décrit notamment par Parker (23).

Conclusion

La symptomatologie des troubles dépressifs se superpose en partie avec celle du BO. Les trois dimensions du MBI-GS sont liées aux échelles de dépression étudiées, surtout la dimension « épuisement émotionnel ». A l'inverse la dimension « accomplissement professionnel » montre moins de corrélations significatives. Cela semble normal car cette dernière dimension concerne davantage l'activité que la personne.

Une grande majorité des patients en BO largement engagé ont un score significatif sur au moins une des échelles d'évaluation de dépression. Notre étude des items de la MADRS ainsi que la forte corrélation entre le MBI-EMO et la HAD suggèrent que si ces patients

souffrent effectivement d'un syndrome dépressif, ce dernier serait bien du type irritable/anxieux. Cependant, comme certains patients en BO largement engagé ne présentent pas de syndrome dépressif selon les critères de cette étude, il faudrait peut-être rechercher la présence d'une forme de dépression « masquée » (fortement caractérisée par l'irritabilité mais non consciente pour le patient). Pour les stades moins avancés, nos résultats ne nous permettent pas d'affirmer que le BO soit un syndrome dépressif. Cependant, comme le stade d'avancement du BO (ainsi que le score global du MBI-GS) est fortement corrélé aux échelles étudiées, il se pourrait que la progression du syndrome plonge lentement le patient dans un état dépressif. Les patients en BO engagé ne doivent donc pas systématiquement être considérés comme présentant une dépression. Ils devraient plutôt être évalués au niveau de leur symptomatologie de façon à pouvoir bénéficier d'un traitement adapté dans le cas où un trouble dépressif est effectivement diagnostiqué.

Il pourrait être utile d'établir une classification standard du BO afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients, et de leur attribuer une reconnaissance plus officielle. Dans cette optique, ces résultats devraient nous inciter à mener des recherches complémentaires pour mieux définir les symptômes dépressifs associés au BO et ouvrir des voies de réflexion sur une possible classification du BO en différents types, dont certains à tendance dépressive.

Résumé

Le burn-out est une réaction pathologique au stress rencontré sur le plan professionnel. Bien que ce syndrome soit de plus en plus répandu, il reste mal défini et il n'est pas reconnu dans les classifications officielles. Notre objectif est d'évaluer dans quelle mesure certains cas de burn-out pourraient être considérés comme une forme de syndrome dépressif. Nous avons pour cela étudié les similitudes statistiques entre des échelles d'évaluation de ces deux troubles. Notre échantillon comprend 65 personnes actives professionnellement, âgées de 25 à 63 ans. Nous avons utilisé le Maslach Burnout Inventory-General Survey (MBI-GS) pour évaluer le burn-out et 4 échelles de souffrance mentale (GHQ-28, BDI-13, HAD, MADRS) pour évaluer les symptômes dépressifs. Nos résultats confirment que le burn-out est statistiquement associé à une forme de syndrome dépressif. Les mesures psychométriques affectives sont en effet corrélées significativement au burn-out. En outre, la majeure partie des patients atteints d'un burn-out avancé présentent conjointement un syndrome dépressif, avec des composantes d'irritabilité ou d'anxiété souvent marquées. L'évaluation de ce syndrome dépressif chez les patients en burn-out sévère pourrait donc révéler une dépression reconnue, et leur donner accès à une meilleure prise en charge.

Mots clés : Burn-out - Stress - Syndrome dépressif - Maslach Burnout Inventory - Mesures psychométriques.

Références

- Ahola K, Honkonen T, Isometsä E, et al.** The relationship between job-related Burnout and depressive disorders – results from the Finnish Health 2000 Study. *J Affect Disord* 2005;88:55-62.
- American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4th Edition. DSM-IV, Washington DC, USA; 1994. Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4e édition révisée. DSM-IV-TR (texte révisé, Washington DC, 2000). Trad. française : Guelfi JD, Crocq MA et al. Paris : Masson ; 2004.
- Collet L, Cottraux J.** Inventaire abrégé de dépression de Beck (13 items). Etude de la validité concurrente avec les échelles de Hamilton et de ralentissement de Widlöcher. *Encéphale* 1986;12(2):77-9.
- Erikson PS, Wallin L.** Functional consequences of stress-related suppression of adult hippocampal neurogenesis – a novel hypothesis on the neurobiology of burnout. *Acta Neurol Scand* 2004;110:275-80.
- Freudenberger HJ.** The staff burn-out syndrome in alternative institutions. *Psychother Theory Res Pract* 1975;12(1):72-83.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T et al.** Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1112-8.
- Fuchs E, Flügge G.** Stress, glucocorticoids and structural plasticity of the hippocampus. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23(2):295-300.
- Goldeberg DP, Williams P.** A user's guide to the General Health Questionnaire (GHQ-28). NFER-NELSON Publishing company Ltd. Windsor; 1988.
- Lacovides A, Fountoulakis KN, Moysidou C et al.** Burnout in nursing staff: is there a relationship between depression and burnout? *Int J Psychiatry Med* 1999;29(4):421-33.
- Lacovides A, Fountoulakis KN, Kaprinis St et al.** The relationship between job stress, burnout and clinical depression. *J Affect Disord* 2003;75:209-21.
- Leiter MP, Durup J.** The discriminant validity of burnout and depression: a confirmatory factor analytic study. *Anxiety: Stress and Coping* 1994;7:357-73.
- Malhi GS, Parker GB, Greenwood J.** Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:94-105.
- Maslach C.** Burned-out. *Human Behavior* 1976;5(9):16-22.
- Maslach C, Jackson SE.** The Measurement of experienced burnout. *J Occup Behav* 1981;2:99-113.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP.** Maslach Burnout Inventory. Third edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press ; 1996.
- Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP.** Job Burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52:397-422.
- McEwens BS.** Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann NY Acad Sci* 2001;933:265-77.
- McEwens BS, Magarinos AM.** Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(S1):S7-S19.
- McKnight JD, Glass DC.** Perceptions of control, burnout, and depressive symptomatology: a replication and extension. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(3):490-4.
- Montgomery SA, Asberg M.** A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- Nyklicek I, Pop VJ.** Past and familial depression predict current symptoms of professional burnout. *J Affect Disord* 2005;88(1):63-8.
- Parker G.** Modern diagnostic concepts of the affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108 (Suppl. 418):24-8.
- Parker G.** Dealing with depression (2nd Edition). Chapter 10: Personality styles and non-melancholic depression. Crows Nest NSW, Australia, Allen & Unwin; 2004.
- Péladeau N.** Simstat® for Windows®. Montreal Canada, Provalis Research; 2002.
- Sheline YI.** 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):791-800.
- World Health Organization.** ICD-10. International classification of diseases and related health problems. Chapter V: Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva. 1992.
- Zigmond AS, Snaith RP.** The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.

Auteur correspondant : **Dr S. TERRASSE**

Service de psychiatrie, CH Hornu-Framerie,
63, route de Mons, B-7301 Hornu. Belgique.

Tél. : 0032 488 472 966, e-mail : s.terrasse@chhf.be

Perception of the therapeutic value of the extended-release formulation of quetiapine for the treatment of schizophrenia and bipolar disorders in the daily practice of Belgian psychiatrists

Perception de la valeur thérapeutique de la quétiapine à libération prolongée pour le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires dans la pratique quotidienne de psychiatres belges

Constant Eric, Mertens Claudine, Peuskens Joseph, Souery Daniel

AN EXTENDED-RELEASE (XR) FORMULATION OF QUETIAPINE (ALLOWING ONCE DAILY DOSING) HAS BEEN DEVELOPED IN ADDITION TO THE IMMEDIATE-RELEASE (IR) FORMULATION (REQUIRING TWICE DAILY DOSING). A WEB-BASED SURVEY IN A REPRESENTATIVE GROUP OF 100 BELGIAN PSYCHIATRISTS WAS CONDUCTED TO EVALUATE THE PERCEIVED THERAPEUTIC VALUE OF QUETIAPINE XR IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDERS. THEIR PERCEPTION WAS THAT TREATMENT OF THESE DISORDERS NEEDS TO BE INDIVIDUALIZED AND A BROAD RANGE OF ANTIPSYCHOTICS IS NEEDED. THEY REPORTED THAT, WHEN COMPARED WITH QUETIAPINE IR, QUETIAPINE XR IS USED FOR DIFFERENT PATIENT PROFILES, IS EASIER TO ADMINISTER, REDUCES THE RISK OF RELAPSE, AND INDUCES BETTER TREATMENT ADHERENCE, LESS DAYTIME SEDATION, AND LESS ORTHOSTATIC HYPOTENSION. THIS SUGGESTS THAT BOTH FORMULATIONS, WHICH ARE NOT ALWAYS INTERCHANGEABLE, ARE NEEDED FOR TREATING THESE DISORDERS.

Keywords : Individualized treatment - Schizophrenia - Bipolar disorder - Quetiapine IR - Quetiapine XR - Adherence

Introduction

Schizophrenia and bipolar disorders are serious mental illnesses that affect millions of people worldwide (Thieda et al., 2003; Gaudiano et al., 2008; Hardeman et al., 2010; McDonagh et al., 2010). In 2011, the incidence of psychotic disorders, including schizophrenia, was estimated to reach 1.2% of European inhabitants aged 15–64 years, while bipolar disorders were estimated to affect 0.9% of the same population (Wittchen et al., 2011). Dysfunctions within specific areas of the brain and abnormalities involving the neurotransmitters dopamine and serotonin are thought to play a role in the development of both psychiatric illnesses (Nord & Farde, 2011). Presently, patients with these disorders are commonly treated by second generation antipsychotic drugs, a heterogeneous class of products having different receptor binding profiles. Second generation antipsychotics (atypical antipsychotics), were introduced into clinical practice in the 1970's and reduce the symptoms of schizophrenia and bipolar disorders while inducing fewer extrapyramidal side effects than first generation (conventional) antipsychotics (Weiden et al., 2007; McDonagh et al., 2010).

Quetiapine is an established second generation antipsychotic, which has a unique mechanism of action and a broad and unique spectrum of efficacy in the management of psychiatric disorders, as it combines antipsychotic and antidepressant properties (Gunasekara & Spencer, 1998; Nemeroff et al., 2002; Bandelow et al., 2007; Montgomery et al., 2007; Jensen et al., 2008; Suppes et al., 2008; Vieta et al., 2008). Quetiapine and its major active human metabolite, norquetiapine, have a stronger affinity for the serotonin 5-HT_{2A} receptors than for the dopamine D₂ receptors, and occupancy of these receptors may explain the antipsychotic response of quetiapine (Gunasekara & Spencer, 1998; Lieberman et al., 2000; Nord & Farde, 2011; Nyberg et al., 2010). In contrast with other second generation antipsychotics, norquetiapine shows moderate affinity for serotonin 5-HT_{2C} receptors. The uniqueness of this antipsychotic comes from the potent norepinephrine reuptake inhibitor action of norquetiapine (McIntyre et al., 2007; Jensen et al., 2008; Nyberg et al., 2008). These properties, in addition to the actions of quetiapine and norquetiapine as partial 5-HT_{1A} agonists, may underlie the antidepressant activity of quetiapine (Jensen et al., 2008). Quetiapine is presently approved for the treatment of

Constant Eric,* Prof., Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Brussels, Belgium.

Mertens Claudine, Dr., Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Camillus, Beukenlaan 20, 9051 Sint-Denijs-Westrem, Belgium.

Peuskens Joseph, Prof. Em., UPC K.U.Leuven, campus Kortenberg, Psychiatrisch Instituut Sint-Jozef, Leuvensesteenweg, 517, 3070 Kortenberg, Belgium.

Souery Daniel, Dr., PsyPluriel, Centre Européen de Psychologie Médicale, Avenue Jacques Pastur 47a, 1180 Brussels, Belgium.

*All authors contributed equally to this work and are presented in alphabetical order.

schizophrenia, moderate to severe manic episodes in bipolar disorder, and major depressive episodes in bipolar disorder (Table 1). Currently, quetiapine is the only second generation antipsychotic with a licensed indication for bipolar depression in Europe. Quetiapine is also approved for the prevention of recurrence in patients with bipolar disorder whose manic or depressive episode has responded to quetiapine treatment. The new extended-release (XR) formulation of quetiapine is indicated for the prevention of relapses in schizophrenia and is also indicated for add-on treatment of major depressive episodes in patients with major depressive disorder who have had a sub-optimal response to antidepressant monotherapy.

Quetiapine in its original immediate-release (IR) formulation has a short elimination half-life (7h), and twice-daily administration is recommended for the treatment of either schizophrenia or bipolar mania (DeVane & Nemeroff, 2001; Nemeroff et al., 2002; Nord et al., 2011). Since adherence to prescribed medication remains a major clinical challenge in patients with either of these conditions, a XR formulation of quetiapine has been developed to allow once-daily administration (Thieda et al., 2003; Ascher-Svanum et al., 2006; Gaudiano et al., 2008; Hardeman et al., 2010; Kahn et al., 2007; Peuskens et al., 2007; Ganesan et al., 2008; Möller et al., 2008; Baldwin & Scott, 2009; Figueroa et al., 2009; Peuskens, 2011). In quetiapine XR, the release of quetiapine from the tablet core is controlled by a gel matrix using a soluble polymer. Consequently, the time to reach peak plasma concentrations is prolonged, the peak is smaller, and higher plasma levels are sustained for a longer period of time relative to the IR formulation (Peuskens, 2011). In particular, slightly lower peak concentrations of therapeutic drug are reached after intake of quetiapine XR than quetiapine IR, and the exposure in terms of area under the curve of the two formulations is comparable when they are given in equivalent daily doses (Figueroa et al., 2009). Previous studies have shown that, when compared with quetiapine IR, quetiapine XR is easier to administer, has a faster titration, and is associated with milder cases of sedation and somnolence and with a lower risk for orthostatic hypotension (Peuskens et al., 2007; Datto et al., 2009; Figueroa et al., 2009; Meulien et al., 2010; Peuskens, 2011). These differences may be explained by divergences in receptor

occupancy between quetiapine XR and quetiapine IR (Nyberg, 2010).

The present survey of Belgian psychiatrists focused on treatment choice for patients with schizophrenia and bipolar disorders, acute and maintenance treatment, patient adherence to medication, and the perceived specific differences between quetiapine XR and quetiapine IR.

Methods

In this quantitative survey, recruitment was based on a target list, which contained the names, specializations, and contact details of Belgian psychiatrists. This list was generated from the Pharbase database (Cegedim Dendrite) that contains the details of all Belgian practitioners. The database was searched to find all practitioners who had indicated "Psychiatry" as their primary specialty to the National Institute of Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI). The contact details from this database were imported into the data system of the market research company that conducted the survey (Gesellschaft für Konsumforschung [GfK] Healthcare Belgium, which is a part of the GfK Group). Approximately 1000 psychiatrists were randomly selected by the data system, contacted by telephone, and asked if they were willing to participate in the survey. The representativeness of the sample was guaranteed by setting a quota based on geographical location (by province) and language, which were determined in accordance with the distribution of the contacts in the target list. All recruited psychiatrists received a web-based questionnaire, and their responses were collected anonymously between July 15 and August 12, 2011. It was initially planned to analyze the responses of 100 psychiatrists, who would be representative of the 1000 psychiatrists in the target list. These were to be randomly chosen among the eligible responders to the questionnaire.

Survey respondents were eligible if they had been working as psychiatrists for at least one year and had already used both quetiapine XR and quetiapine IR. Psychiatrists were excluded if they had worked as a consultant or a researcher for any pharmaceutical company or if they had not been involved in treating

Table 1

Atypical antipsychotic drug indications

		Acute schizophrenia	Maintenance schizophrenia	Bipolar mania	Maintenance mania	Bipolar depression	Maintenance depression	Unipolar depression*
Quetiapine	XR	X	X	X	X	X	X	X
	IR	X	X	X	X	X	X	-
Olanzapine		X	X	X	X	-	-	-
Risperidone		X	X	X	-	-	-	-
Aripiprazole		X	X	X	X	-	-	-
Paliperidone		X	X	-	-	-	-	-

* Always as an add-on treatment of major depressive episodes in patients with major depressive disorder who have had sub-optimal response to antidepressant monotherapy.

any of the following conditions: acute or relapsed schizophrenia, maintenance treatment of schizophrenia, acute or relapsed bipolar depression or (hypo)mania (both bipolar depression disorder type I and II), and maintenance treatment of acute or relapsed bipolar depression or (hypo)mania (bipolar depression disorder type I and II).

The web-based questionnaire (see appendix/supplementary information) consisted of 31 questions, focusing on treatment choice for patients with schizophrenia and bipolar disorders in clinical practice (e.g. individualization of the treatment, use of several different drugs, number of drugs required to stabilize the patient, and side effects of the drugs), on treatment in acute settings (e.g. use of quetiapine XR and quetiapine IR in the treatment of acute schizophrenia and acute mania), on patient adherence to medication (e.g. patient adherence, comparison of once daily dosing and twice daily dosing), and on other potential differences between quetiapine XR and quetiapine IR (e.g. orthostatic hypotension, daytime sedation, efficacy, and tolerability).

Standard parametric and non-parametric statistical tests were used for testing perceived differences between quetiapine XR and quetiapine IR and other differences in variables of interest for the study. Chi-square tests were used to compare nominal variables, Kolmogorov-Smirnov (critical D-value = 0.136) and Chi-square tests to compare ordinal variables (in many cases, Chi-square tests were not valid as a high proportion of the expected count was less than 5), and z-tests ($n > 30$; critical z-value = 1.96) to detect differences of means and proportions. Confidence intervals were calculated for all key points of the survey. Statistical analysis was undertaken in SPSS (Version 13.0, SPSS Inc.) and Stata 11.0 (StataCorp).

Results

Demographics of psychiatrists and disease area experience

In this survey, 978 phone calls were initially made and 216 psychiatrists were recruited and received an e-mail with an invitation to participate. The online questionnaire was accessed by 142 psychiatrists (71 Dutch-speaking and 71 French-speaking). Of these, 25 psychiatrists did not complete the survey, 17 psychiatrists were excluded because they did not fulfill the eligibility criteria, and 100 psychiatrists were eligible and their responses were included in the survey.

In Belgium, 58% (1313/2253) of the psychiatrists were male in 2010 (Statistiques annuelles des professionnels des soins de santé en Belgique, 2010), which is in line with the proportion of males included in the present survey (63 of the 100 psychiatrists). In the overall target list used for recruitment, 43% (577/1337) of psychiatrists worked in a psychiatric hospital, 27% (359) in a general hospital, 21% (282) in an ambulatory setting, and 9% (119) in another setting type. Of the 100 psychiatrists included in the survey, 40 worked in a psychiatric hospital, 28 in the psychiatric department of a general hospital, 28 in a private

practice, and 4 in another practice. The 100 psychiatrists in this survey had a mean number of years of practice as psychiatrists of 17.1 ± 10.7 years.

During the two years preceding the survey, the majority of psychiatrists ($n = 100$) had treated acute or relapsed schizophrenia (65%), acute or relapsed bipolar depression/ (hypo)mania (72%), and had given maintenance treatment for these conditions (80% and 83%, respectively). In their clinical practice, the most frequent disorders were schizophrenia for 23% of psychiatrists and bipolar disorders for 37% of them; 40% of psychiatrists managed both psychiatric disorders equally often.

Treatment choice

The vast majority of psychiatrists in this survey considered that it was very important to individualize treatment for patients with schizophrenia (80%) or bipolar disorders (82%). When specifically asked about antipsychotic medication, approximately two-thirds of psychiatrists reported that they often or always used the same antipsychotic medication as initial choice for their patients when treating schizophrenia (63%) or bipolar disorders (68%).

The reasons for switching to another antipsychotic medication when treating these psychiatric disorders are given in Table 2.

Table 2

Reasons given by Belgian psychiatrists for switching to another antipsychotic medication when treating schizophrenia or bipolar disorders. The percentages of positive responses are shown.

Reasons	Schizophrenia	Bipolar disorders
Total	100	100
Differential efficacy on disorder	41	50
Differential efficacy on symptom profile	68	74
Avoid specific side effects	69	66
Lack of effects with previous treatment	74	77
Treatment interruption or non-compliance	49	49
Presence of specific clinical symptoms	48	56
Patients preference	44	46
Not all patients respond to the same antipsychotic	64*	47*
Other	3	1

* Statistically significant difference between schizophrenia and bipolar disorder (z-value > 1.96)

The most commonly reported reasons were inefficacy of the initial treatment (74% for schizophrenia and 77% for bipolar disorder), differential efficacy on symptom profile (68% and 74%), and side effects associated with the initial treatment (69% and 66%). The only reason that resulted in a statistically significant difference between both psychiatric disorders was the fact that not all patients respond to the same antipsychotics, which was more often given as a reason for switching to a new antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia compared with bipolar disorders (64% versus 47%).

The psychiatrists in this survey reported that a change in medication due to lack of tolerance was needed in $32.6 \pm 18.7\%$ of patients with schizophrenia and in $34.3 \pm 19.6\%$ of patients with bipolar disorders. The majority of the psychiatrists thought that different antipsychotics have different side effects, affecting patient response (74%) and patient adherence to medication (99%). The perceived impact of the different side effects was significantly more important for patient adherence to medication than for patient response (Kolmogorov-Smirnov test $D = 0.62$).

In this survey, psychiatrists thought that the average schizophrenic or bipolar disorder patient tried one (1% and 7%, respectively), two (42% and 59%), three (52% and 26%), or at least four (5% and 8%) different antipsychotics before being stabilized. The number of different antipsychotics used before stabilization was significantly higher in patients with schizophrenia than with bipolar disorders (Kolmogorov-Smirnov test $D = 0.231$).

Acute and maintenance treatment

All the psychiatrists who participated in this survey ($n = 100$) declared that they had previously used quetiapine XR, and 74% of them stated that they had a good knowledge of the drug. During the two years preceding the survey, 46% of respondents had each treated more than 30 patients with quetiapine XR, compared with 59% with quetiapine IR.

Overall, 52% and 67% of psychiatrists reported that, in the two-year period prior to the survey, they had used quetiapine XR as first-line treatment in some patients with acute schizophrenia and acute mania, respectively. Corresponding figures for quetiapine IR were 61% and 75% for acute schizophrenia and acute mania, respectively (Table 3). For the treatment of both conditions, the majority of psychiatrists who reported that they had used quetiapine IR as first-line treatment in some patients also reported that they

had used quetiapine XR as first-line treatment in other patients. In this survey, similar percentages of psychiatrists reported that they perceived quetiapine XR and quetiapine IR as potential first-line treatments in patients with acute schizophrenia (70% versus 71%) and acute mania (78% versus 80%) (Table 3). These results were analyzed to detect differences between the proportion of psychiatrists perceiving and actually using each antipsychotic for the treatment of these psychiatric disorders. No significant differences were detected in the percentages of psychiatrists perceiving and actually using quetiapine IR as first-line treatment in patients with either acute schizophrenia (71% versus 61%) or acute mania (80% versus 75%) or in the percentages of psychiatrists perceiving and actually using quetiapine XR as first-line treatment in patients with acute mania (78% versus 67%). However, the proportion of psychiatrists actually using quetiapine XR as a first-line treatment was lower than those perceiving it as such in patients with acute schizophrenia (52% versus 70%; z -value = 2.61).

The psychiatrists in this survey reported that they would more often prescribe quetiapine XR to stabilized patients who need maintenance treatment for schizophrenia, bipolar disorders, or bipolar depression, or for patients showing poor adherence to medication. Psychiatrists reported that they would prescribe quetiapine IR if a sedation effect was needed and quetiapine XR if they wanted to avoid sedation. They would more often prescribe quetiapine IR for patients with acute mania, acute schizophrenia, acute bipolar disorders, sleep disturbances, or agitated or aggressive symptoms.

Twenty one percent of psychiatrists thought that the faster titration achieved with quetiapine XR decreased the length of hospitalization by 1–3 days compared with quetiapine IR. However, according to one third (36%) of the psychiatrists, the length of hospitalization could not be compared because they used quetiapine XR and quetiapine IR for different purposes in patients with different profiles.

Patient adherence to medication

In this survey, almost all psychiatrists thought that poor adherence to medication was common in patients with schizophrenia, mania, and bipolar depression. In the context of maintenance treatment, poor adherence was highest in patients with mania and lowest in patients with bipolar depression. The proportion of psychiatrists who reported that the average patient fails to take

Table 3

Percentages of Belgian psychiatrists using and perceiving quetiapine XR and quetiapine IR as first-line treatment in patients with acute schizophrenia and acute mania.

	Quetiapine XR		Quetiapine IR	
	% using [95% CI]	% perceiving [95% CI]	% using [95% CI]	% perceiving [95% CI]
Acute schizophrenia	52 [42 - 62]	70 [61 - 79]	61 [51 - 71]	71 [62 - 80]
Acute mania	67 [58 - 76]	78 [70 - 86]	75 [67 - 83]	80 [72 - 88]

his/her medication 1–2 times or more per week was 99% for schizophrenia or mania, and 84% for bipolar depression.

The vast majority of psychiatrists in this survey thought that once daily dosing could improve patient adherence to medication (97%) and mitigate the consequences of partial adherence (86%) in outpatients. Moreover, 78% and 88% of respondents thought that once daily dosing rather than twice daily dosing could reduce relapse rates and simplify the drug administration procedure for healthcare personnel or relatives, and 37% of psychiatrists considered that the quality of life of patients was adversely affected by having to take their medication twice daily rather than once daily.

Other perceived differences between quetiapine XR and quetiapine IR

Of the psychiatrists who participated in this survey, 64% (95% CI: 55–73%) thought that quetiapine XR was associated with less orthostatic hypotension and 76% (95% CI: 68–84%) with less daytime sedation than quetiapine IR. In particular, 93% (95% CI: 88–98%) of psychiatrists who considered that quetiapine XR was associated with less daytime sedation than quetiapine IR declared that they take the sedation profile into account when making their treatment decision.

Taking the efficacy and tolerability profiles of both antipsychotics into account, only 38% (95% CI: 28–48%) of psychiatrists thought that quetiapine XR could be replaced by quetiapine IR. In this survey, 74% (95% CI: 65–83%) of psychiatrists had experience of some patients tolerating quetiapine XR and not quetiapine IR, and they reported that this was observed on average in 2.4 ± 2.0 out of 10 patients. In comparison, a lower percentage of psychiatrists (39%; 95% CI: 29–49%) reported that they had experience of some patients tolerating quetiapine IR and not quetiapine XR (z -value = 4.38), and they reported that this was observed in a lower average number of patients (0.9 ± 1.5 out of 10 patients; z -value = 5.2).

Finally, the vast majority of psychiatrists thought that, when compared with quetiapine IR, quetiapine XR improved overall patient adherence to medication in outpatients (89%), reduced the risk of relapse rate (77%), had a favorable effect on the patient's quality of life due to the dosage scheme (77%), facilitated the management of administration by healthcare personnel or relatives (88%), and reduced the risks of day time sedation (72%) and orthostatic hypotension (75%).

Discussion

The survey presented in this manuscript examined the views of Belgian psychiatrists on treatment choice, treatment in acute settings, adherence to medication, and perceived specific differences between quetiapine XR and quetiapine IR in patients with schizophrenia and bipolar disorders. We analyzed results from web-based questionnaires completed by a representative group of 100 Belgian psychiatrists.

The vast majority of respondents in this survey considered that treatment of schizophrenia and bipolar disorders should be individualized. They reported that, in their experience, more than one antipsychotic trial was necessary to optimize treatment outcome in the vast majority of patients with these conditions. According to them, 57% of patients with schizophrenia and 34% of patients with bipolar disorders tried at least three different antipsychotics before being stabilized on medication. This observation is consistent with results of previous studies conducted in European countries (Altamura et al., 2008; Granström & Dencker-Vansvik, in press). The Belgian psychiatrists explained that their decision to switch to another antipsychotic medication was based on various reasons, including lack of response to, or specific side effects associated with, prior treatment, differential efficacy on symptom profile and on disorder, individuals' responsiveness to various antipsychotics, poor adherence to medication, and personal preference of the patients. These reasons are in line with those given in psychopharmacological treatment recommendations (Buchanan et al., 2009). These results confirm that a broad range of treatment choice is necessary and that various antipsychotics are needed to allow treatment individualization for patients with schizophrenia or bipolar disorders (Granström & Dencker-Vansvik, in press).

Patient adherence to prescribed medication is a major challenge in the acute and long term treatment of schizophrenia and bipolar disorders (Keith & Kane, 2003; Weiden et al., 2004; Ascher-Svanum et al., 2006; Gaudiano et al., 2008; Hardeman et al., 2010). This was confirmed by the Belgian psychiatrists in this survey, who thought that virtually all patients with schizophrenia and acute mania, and the vast majority of patients with bipolar depression, fail to take their medication 1–2 times or more per week. The Belgian psychiatrists in this survey considered that once daily treatment would improve patient adherence to medication compared with twice daily dosing.

In this context, an extended release quetiapine formulation (quetiapine XR) has been designed for once daily administration in addition to the immediate release formulation (quetiapine IR), which is licensed for twice daily administration for schizophrenia and bipolar mania. The benefits of quetiapine XR over quetiapine IR, as perceived by the majority of psychiatrists, were the improved adherence to medication in outpatients, the reduced risk of relapse rate, the favorable effect on the patient's quality of life due to the reduced burden of the dosage scheme, and the facilitated management of administration by healthcare personnel or relatives.

Some of the psychiatrists also thought that the faster titration achieved with quetiapine XR compared with quetiapine IR may decrease the length of hospitalization by 1–3 days. However, the link between length of hospitalization and faster titration is difficult to prove. Approximately one third of the psychiatrists estimated that quetiapine XR could not be compared to quetiapine IR in terms of length of hospital stay because the two formulations are used for different purposes. Moreover, quetiapine XR and quetiapine IR are used in patients with different profiles, in particular quetiapine IR is more often prescribed when a sedation effect is needed and in the acute setting while quetiapine XR is more often used in maintenance treatment.

The tolerability profiles of various atypical antipsychotics differ (Naber & Lambert, 2009), and the psychiatrists in this survey estimated that the side effects may impact patient adherence to medication and patient response. From their experience, they estimated that more patients tolerate quetiapine XR and not quetiapine IR than the reverse. The vast majority of psychiatrists reported that quetiapine XR produced significantly less daytime sedation compared with quetiapine IR, and this observation is consistent with results of a previous study (Datto et al., 2009). Moreover, quetiapine XR was associated with reduced risk of orthostatic hypotension compared with quetiapine IR. Side effects are not only critical in acute treatment but also in maintenance and long-term treatment as they affect the patient's quality of life, treatment motivation, and adherence to medication.

Limitations of this study included the fact that the respondents may not represent all psychiatrists using quetiapine XR and quetiapine IR in Belgium. Although more than 1000 Belgian psychiatrists were contacted to participate in the survey and the final group of 100 responders was representative for the group of Belgian psychiatrists, self-selection may have introduced a bias into the results. Moreover, our survey methodology with web-based questionnaires may have introduced a selection bias due to the non-representative nature of the population using internet.

The perception of these Belgian psychiatrists was that the treatment of patients with schizophrenia and bipolar disorders needs to be individualized and a broad range of antipsychotics is needed. They reported that the extended-release formulation of quetiapine with once daily dosing is used in patients with different profiles and for different purposes than the immediate-release formulation with twice daily dosing. They reported that, when compared with quetiapine IR, quetiapine XR is associated with a better perceived adherence to medication, an easier administration, a lower risk of relapse, and less daytime sedation and orthostatic hypotension. These results suggest that both formulations, which are not always interchangeable, are needed for the treatment of schizophrenia and bipolar disorders.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge all the participants who responded to this survey. We also thank GfK Healthcare Belgium for conducting the survey, Claire Verbelen (XPE Pharma & Science) for providing medical writing support, and Claire Seymour (XPE Pharma & Science) for providing editorial support and manuscript coordination on behalf of AstraZeneca. This survey and medical writing support was funded by AstraZeneca.

Résumé

Une formulation à libération prolongée (XR) de la quétiapine (une prise quotidienne) a été développée en plus de la formulation à libération immédiate (IR; deux prises quotidiennes). Une enquête réalisée auprès d'un group représentatif de 100 psychiatres belges a évalué la valeur thérapeutique de la quétiapine XR dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Selon eux, le traitement de ces troubles doit être individualisé et un large choix d'antipsychotiques est nécessaire. Ils ont estimé que, par rapport à la quétiapine IR, la quétiapine XR est utilisée pour différents profils de patients, améliore l'adhérence au traitement, est plus facile à administrer, et diminue les risques de rechute, de sédation, et d'hypotension orthostatique. Cette enquête suggère que les deux formulations, qui ne sont pas interchangeables, sont utiles pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires.

Samenvatting

Naast de formulering van quetiapine met onmiddellijke afgifte (IR; tweemaal per dag), is een formulering met verlengde afgifte (XR; eenmaal per dag) ontwikkeld. Een enquête naar de therapeutische waarde van quetiapine XR voor de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornissen werd uitgevoerd onder een representatieve groep van 100 Belgische psychiaters. Volgens hen, moet de behandeling van deze stoornissen geïndividualiseerd worden en een brede keuze van antipsychotica is nuttig. Zij denken dat in vergelijking met quetiapine IR, quetiapine XR in andere patiëntenprofielen gebruikt wordt, de therapietrouw verbetert, de toediening van het geneesmiddel vergemakkelijkt, en het risico op recidief, sedatie, en orthostatische hypotensie vermindert. De enquête toont aan dat beide formuleringen hun nut hebben in de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornissen.

Références

Altamura AC, Armadoros D, Jaeger M, Kernish R, Locklear J, Volz HP. Importance of open access to atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a European perspective. *Curr Med Res Opin*, 8, 2271–2282 (2008).

Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry*, 67, 453–460 (2006).

Baldwin CM & Scott LJ. Quetiapine extended release: in schizophrenia. *CNS Drugs*, 23, 261–269 (2009).

Bandelow B, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, Brecher M. Results from a phase III study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalised anxiety disorder. Poster presented at: 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, December 5–7, 2007, Budapest, Hungary.

- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W.** Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*, 1, 71–93 (2010).
- Devane CL & Nemeroff CB.** Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*, 40, 509–522 (2001).
- Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H.** Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin Ther*, 31, 492–502 (2009).
- Figuroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H.** Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 199–204 (2009).
- Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D.** Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, 24, 21–32 (2008).
- Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IV.** Improving treatment adherence in bipolar disorder. A review of current psychosocial treatment efficacy and recommendations for future treatment development. *Behav Modif*, 32, 267–301 (2008).
- Granström O & Dencker-Vansvik E.** The challenge of adherence and individualized treatment in severe mental disorders – a Nordic perspective. *Nord J Psychiatry*, in press.
- Gunasekara NS, Spencer CM** (1998). Quetiapine: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 9: 325–340.
- Hardeman SM, Harding RK, Narasimhan M.** Simplifying adherence in schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 64, 405–408 (2010).
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL.** N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2303–2312 (2008).
- Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D.** Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 6, 832–842 (2007).
- Keith SJ & Kane JM.** Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry*, 64, 1308–1315 (2003).
- Lieberman JA, Golden R, Stroup S, McEvoy J.** Drugs of the psychopharmacological revolution in clinical psychiatry. *Psychiatr Serv*, 51, 1254–1258 (2000).
- McDonagh MS, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S.** Drug class review: Atypical antipsychotic drugs: Final Report Update 3. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, Portland, Oregon 97239 (July 2010).
- McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan M, Konarski JZ.** A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. *Expert Opin Pharmacother*, 8, 1211–1219 (2007).
- Meulien D, Huizar K, Brecher M.** Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*, 25, 103–115 (2010).
- Möller H-J, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D.** Evaluation of the feasibility of switching from quetiapine immediate release to quetiapine extended release in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 23, 95–105 (2008).
- Montgomery SR, Cutler A, Lazarus A, Schollin M, Brecher M.** A randomized, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD). Poster presented at: 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, December 5–7 2007, Budapest, Hungary.
- Naber D & Lambert M.** The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*, 23, 649–659 (2009).
- Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J.** Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry*, 63, 5–11 (2002).
- Nord M & Farde L.** Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17, 97–103 (2011).
- Nord M, Nyberg S, Brogren J, Jucaite A, Halldin C, Farde L.** Comparison of D2 dopamine receptor occupancy after oral administration of quetiapine fumarate immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacology*, 11 April 2011, 1–10 (2011).
- Nyberg S, Takano A, Jucaite A, Karlsson P, McCarthy D, Kägedal M, Eriksson H, Lee C-M, Halldin C, Farde L.** PET-measured occupancy of the NET by extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in brains of healthy subjects. Poster presented at: 21st European College of Neuropsychopharmacology Congress, 30 August–3 September 2008; Barcelona, Spain.
- Nyberg S Jucaite A, Nord M.** PET-measured occupancy of the D2 receptor: a comparison of quetiapine fumarate immediate- and extended-release formulations in healthy subjects. Poster presented at: 27th Congress of the International College of Neuropsychopharmacology, 2–6 June 2010; Hong Kong, China.
- Nyberg S.** Predictive modeling—impact of varying doses and different formulations on the receptor occupancy profile for quetiapine. Poster presented at: 23rd European College of Neuropsychopharmacology, 28 August – 1 September 2010; Amsterdam, The Netherlands.
- Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, Persson I, Meulien D.** Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* (Edgmont), 4, 34–50 (2007).
- Peuskens J.** The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 549–564 (2011).
- Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Statistiques annuelles des professionnels des soins de santé en Belgique. Nombre de professionnels au 31/12/2010 et influx 2010. August 2011. Available at: <http://www.beldonor.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Planningcommission/Statistiquesannuelles/index.htm>. Accessed: 8th November 2011
- Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A.** Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo-controlled, randomized, multicenter trial (Trial D1447C00127). *Bipolar Disord*, 10 (Suppl. 1), 40 (2008).
- Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J.** An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 54, 508–516 (2003).
- Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M.** Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*, 109, 251–263 (2008).
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J.** Partial compliance and risk of hospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 55, 886–891 (2004).
- Weiden PJ.** EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Practice*, 13, 13–24 (2007).
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H-C.** The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 655–79 (2011).

Auteur correspondant :

Pr CONSTANT Eric

Cliniques Universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate, 10
1200 Brussels - Belgium

E-Mail : eric.constant@uclouvain.be

Troubles psychiques liés à la maternité : Aspects psychopathogéniques et troubles gravidiques

Motherhood and mental illness: psychopathogenic aspects
and postpartum disorders

Kevin Namêche¹, Cindy Gathy², Gladys Mikolajczak³, Martin Desseilles⁴

THE MATERNITY, FROM PREGNANCY TO CHILDBIRTH, IS AN EXPERIENCE AFFECTING THREE DIMENSIONS IN THE WOMAN'S LIFE: BIOLOGICAL, PSYCHOLOGICAL AND SOCIO-CULTURAL DIMENSION. (I) THE BIOLOGICAL DIMENSION INCLUDES MOSTLY ALL HORMONE MODIFICATIONS RELATED TO PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD. (II) THE PSYCHOLOGICAL DIMENSION APPEARS ACROSS (1) THE MOTHERHOOD EXPERIMENT ITSELF, (2) THE CHANGING REPRESENTATION OF THE CHILD, AND (3) THE PSYCHOLOGICAL PREPARATION FOR CHILDBIRTH AND ITS AFTERMATHS. (III) THE SOCIO-CULTURAL DIMENSION INCLUDES THE PARTURIENT'S ENVIRONMENT (COUPLE, OCCUPATION, RELATIVES) WHICH IS AFFECTED BY PREGNANCY AND THE WAITING OF THE CHILD BUT ALSO ALTERS ITS GOOD PROGRESS. THUS, THE PREGNANCY REPRESENTS A PRIVILEGED GROUND FOR THE APPEARANCE OF MENTAL HEALTH DISORDERS IF ONE OR SEVERAL OF THESE THREE DIMENSIONS IS IMPAIRED.

CONSEQUENTLY, IT IS IMPORTANT TO QUICKLY BE ABLE TO RECOGNIZE THE DEVELOPMENT OF POTENTIALLY DANGEROUS PSYCHIATRIC ILLNESSES FOR THE MOTHER AND HER CHILD. THE MULTIDISCIPLINARY SUPPORT, WHICH OFTEN PROVES TO BE UNAVOIDABLE, DIFFERS ACCORDING TO THE TYPE AND THE INTENSITY OF THE DISORDERS. IT IS THE FIELD OF PERINATAL PSYCHIATRY.

Key words : Postpartum depression - Puerperal psychosis - Psychiatric disorders in pregnancy - Baby blues

Introduction

La grossesse est une période riche en remaniements psychiques et somatiques auxquels la future mère doit faire face. S'ajoutent à cela différents facteurs susceptibles de perturber le bon déroulement de cette période (comme les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux, une situation socio-économique précaire ou un entourage affectif instable).

Le vécu d'une grossesse n'est pas toujours une expérience heureuse; il arrive que des troubles psychiques, plus ou moins graves, puissent entraver le processus de « maternité » (condensation de maternel, maternité et natalité; terme introduit par Racamier pour définir « l'ensemble des processus psycho-affectifs qui se développent et s'intègrent chez la femme à l'occasion de la maternité ») (Racamier, 1979).

La maternité représente une étape de maturation psycho-sexuelle (modification identitaire) pouvant aboutir à un épanouissement de la féminité. Cette période rend dès lors la femme vulnérable à différents troubles psychiques qui peuvent se présenter durant, mais aussi après la grossesse. Remarquons que les symptômes psychiques ont une valeur d'adaptation non pathologique a priori. Ils ne le deviennent qu'en fonction de leur intensité.

Les troubles psychiques puerpéraux tournent essentiellement autour de la dépression et du délire. L'anxiété est souvent très importante.

Il est important de noter que si ces troubles n'affectent directement que la mère, ils se répercutent également sur le nourrisson et sur le père (triade père-mère-bébé).

Il en découle qu'il est nécessaire de repérer et traiter ces troubles, aussi minimes soient-ils, pour sauvegarder la stabilité du couple et garantir l'avenir psychique de l'enfant.

Pour finir, certaines situations demandent une réaction thérapeutique urgente lorsque la vie de la mère (suicide), de l'enfant (néonaticide, infanticide) ou des deux (suicide altruiste) est en danger.

La grossesse : aspects psychopathogéniques

Les troubles psychiques rencontrés pendant la grossesse ont deux origines possibles: (1) la décompensation d'une pathologie antérieure (comme lors d'une psychose maniaco-dépressive ou d'une schizophrénie préexistante) ou (2) la survenue d'une

¹ Médecin assistant en psychiatrie adulte, Université Catholique de Louvain, Belgique

² Doctorante en médecine, candidate en gynécologie et obstétrique, Université Catholique de Louvain, Belgique

³ Médecin assistante en Psychiatrie adulte, Université de Liège, Belgique

⁴ Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Belgique & Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Emerge au Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique

pathologie *de novo* au cours de la puerpéralité. Pour cette dernière origine, trois dimensions (biologique, psychique, socioculturelle) sont à souligner.

Dimension biologique

Il existe des remaniements hormonaux au cours de la grossesse et du post-partum avec (a) une levée d'inhibition de la prolactine (les œstrogènes inhibent la dopamine qui n'exerce plus son effet inhibiteur sur la prolactine) et (b) une chute brutale des œstrogènes et de la progestérone à l'accouchement.

Dimension psychique

– *Expérience de la maternité* :

Il peut exister une ambivalence vis-à-vis de la grossesse avec à la fois des sentiments de réjouissance et des sentiments de crainte. Par exemple, la crainte d'une malformation de l'enfant, d'un accouchement difficile ou celle de ne pas être capable de s'occuper de l'enfant.

Porter en soi un enfant crée une crise identitaire narcissique due aux modifications corporelles qui en découlent. Les conséquences en sont bien connues, comme les troubles émotionnels et les modifications caractérielles. La femme voit son statut de « femme » remanié en celui de « future mère » et une grande partie de son investissement psychique est alors focalisée sur la grossesse (retrait narcissique). Cela peut se faire ressentir autant dans la relation avec son mari qu'avec les autres enfants, d'autant plus que la grossesse est animée par des préoccupations excessives quant à son déroulement, celui de l'accouchement, au bien être fœtal (rôle important de ce que dit l'échographe) et par des plaintes du corps qui change.

Mais la gestation s'accompagne aussi de moments plus agréables avec le sentiment de toute puissance qu'engendre la grossesse (état de complétude imaginaire, preuve de fertilité).

– *Représentation de l'enfant* :

1°: La *première représentation* que la future mère se fait de son enfant n'est pas celle d'un enfant individualisé mais celle d'une extension d'elle-même (« je suis enceinte »), d'un enfant fusionné. D'ailleurs, si après la naissance la mère ne cesse de considérer son bébé ainsi, elle entravera l'autonomisation psychique de ce dernier et risquerait de le faire basculer dans un état d'indifférenciation psychique mère-bébé conduisant à une structuration psychique appelée *psychose*.

2°: Les *discussions* à propos du bébé ou encore les échographies vont permettre, petit à petit, de l'individualiser (« j'attends un bébé ») et de construire un portrait initial du futur nouveau-né (« enfant imaginaire »).

3°: L'enfant « *imaginaire* » est issu de l'image que se font les parents de l'enfant à venir. Cette image est fondée sur leurs

désirs, leurs attentes et leur histoire personnelle. C'est le « phantasme » de l'enfant parfait, beau et en bonne santé.

4°: A la naissance, l'enfant « *réel* » est confronté à cet enfant « *imaginaire* ». Si le décalage est trop grand, il y a un risque de troubles relationnels entre la mère et son enfant, nécessitant alors une prise en charge précoce. C'est un double deuil que vit la mère, celui de la grossesse qui s'achève et celui de l'« enfant parfait » imaginé.

– *Préparation à la maternité* :

Freud décrit cette phase comme le travail psychique de la femme devenant mère. Elle comprend notamment l'identification à sa propre mère (des groupes de préparation à la maternité existent pour aider à réaliser ce travail en expliquant les différents aspects psychiques et biologiques de la grossesse et de l'accouchement).

Dimension socioculturelle

Le bon déroulement de la grossesse et du post-partum va être influencé par différents aspects socioculturels comme la qualité relationnelle du couple, les statuts professionnel et économique, le suivi médical régulier, etc.

Il existe différents facteurs de risque d'une évolution plus difficile: primiparité, mère seule, césarienne, présence de troubles psychiatriques avant et/ou pendant la grossesse, précarité, dissensions conjugales, accident grave pendant la grossesse.

Il faut également garder à l'esprit, dans notre société où l'immigration est relativement importante, que la place de la maternité n'est pas la même dans toutes les cultures.

Troubles psychiatriques gravidiques

Les troubles psychiatriques pendant la grossesse sont beaucoup moins fréquents que pendant le post-partum (6 à 7 fois plus fréquents) (Durand, 2001). Ils sont surtout observés en début et en fin de grossesse. Il n'y a pas nécessairement d'aggravation d'un trouble préexistant lors de la grossesse; au contraire, certains troubles psychiatriques chroniques comme les psychoses évolutives ont tendance à être positivement influencés par celle-ci.

Réactions psychiques mineures et transitoires

Le vécu de la grossesse s'accompagne de manifestations comportementales mineures et transitoires telles qu'une labilité émotionnelle, des troubles du sommeil (hypersomnie du début de grossesse), une irritabilité, une dysphorie, des troubles des conduites alimentaires et de l'anxiété (surtout présente en début de grossesse, elle diminue généralement au début du deuxième trimestre pour ensuite réapparaître à l'approche du terme).

Troubles névrotiques

Troubles anxieux :

Ce sont les manifestations les plus fréquentes se présentant sous forme de crises d'angoisse, de manifestations phobiques ou obsessionnelles. Le trouble peut se focaliser sur le fœtus (crainte d'une malformation, d'une mort *in utero*, peur de tuer l'enfant) ou sur la mère (crainte d'un accouchement difficile, angoisse de ne pas être capable d'être maman, de mal faire). Il n'est pas rare que les besoins affectifs de la future mère augmentent et entraînent une dépendance grandissante envers l'entourage avec d'éventuelles conduites de régression.

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC) :

Certaines études suggèrent (i) un risque plus important de développer un TOC durant le troisième trimestre de la grossesse (par rapport à des femmes du même âge dans la population générale) et ce d'autant plus qu'il existe une histoire familiale de TOC. Aussi, (ii) l'aggravation d'un TOC préexistant durant cette même période est fréquemment constatée. La sévérité et le type de TOC durant la grossesse restent semblables à ce qui est observé chez les femmes qui ne sont pas enceintes. Toutefois, les obsessions à thématique d'agressivité et de contamination concernent habituellement la peur de nuire au fœtus (Uguz, Gezginc et al. 2007).

Névrose traumatique post-obstétricale :

Il s'agit de la réactivation du deuil d'un antécédent obstétrical traumatisant (premier accouchement avec risque de mort pour la mère et/ou naissance d'un enfant mort ou handicapé). Les symptômes, à l'approche de l'accouchement, sont ceux d'un syndrome de stress post-traumatique (dépression anxieuse avec cauchemars, reviviscences, phobie d'endormissement). Vu le risque de récurrence de complications lors de l'accouchement qu'engendrent ces symptômes, il est indispensable de mettre en place un suivi très attentif de la grossesse, tant sur le plan obstétrical que psychique (aide au deuil).

Déni de grossesse

- **Fréquence** : environ 3 pour 1.000 naissances (Durand 2001).
- **Définition** : *Négation* de la grossesse dans laquelle l'inconscient joue un rôle prépondérant (qui ne doit pas être confondue avec la dissimulation consciente d'une grossesse observée principalement chez les adolescentes).

Il y a souvent une première perception de grossesse qui est immédiatement refusée. La femme nie cette perception ou le lien de celle-ci avec une grossesse en cours.

De plus, elle est confortée dans son illusion par la fréquente persistance de métrorragies donnant l'impression de règles, des modifications corporelles souvent minimales et une étonnante cécité des proches.

Ce déni peut s'amender en cours de grossesse (déni partiel) ou persister jusqu'à son terme (déni total, absence de suivi anténatal).

Finalement, ces femmes se rendent aux urgences pour douleurs abdominales et y accouchent quelques instants plus tard.

- **Le mécanisme** est complexe et se rapproche de la psychose.

La patiente porte en elle un être humain et se voit investie d'une dimension toute particulière; du statut de femme, elle passe à celui de femme enceinte. En cas de déni, elle fait tout à fait abstraction de cette dimension. Le processus de maternalité est bloqué sous peine d'être traumatique. Le déni permet d'évacuer les affects intolérables (antécédents de sévices sexuels pendant l'enfance), la culpabilité (interdit religieux), la honte ou la crainte du rejet familial (famille rigide).

La perception de grossesse persiste alors sous la forme d'une représentation clivée et niée (Lemperière, Féline et al. 2006).

- **Facteurs de risque** ou éléments rendant l'idée de grossesse « impensable » (Durand 2001): culpabilité liée à des interdits sexuels, rupture précoce avec le géniteur, fragilité des liens familiaux et sociaux, ambivalence majeure vis-à-vis de l'enfant.
- **Les conséquences** (1) précoces sont en bonne partie liées à l'absence de suivi anténatal, à la survenue brutale du travail et à un accouchement inopiné: prématurité, difficultés obstétricales (par exemple, dystocie non prévue), mort périnatale.
- (2) A long terme, celles-ci sont minimales avec une évolution favorable dans la majorité des cas. Cependant, il peut persister un trouble relationnel mère-enfant qui nécessitera un accompagnement social et psychothérapeutique adéquat.

Troubles psychosomatiques

Les plus fréquemment rencontrés sont les nausées et les vomissements. Présents physiologiquement pour 50% des patientes jusqu'à la fin du premier trimestre, ils peuvent persister au-delà du troisième mois dans 10 à 20 % des cas et parfois être le reflet d'une ambivalence envers la grossesse ou d'un trouble dépressif masqué nécessitant une prise en charge spécifique. Dans de rares cas (2 à 4 sur 1000), une hospitalisation sera requise pour assurer la croissance fœtale tout en évitant l'apparition de troubles carenciels chez la future mère comme des signes de polynévrite (déficit en vitamine B6).

Dépression gravidique

Elle concerne 14 à 23% des femmes enceintes et survient surtout au premier trimestre (Teixeira, Figueiredo et al. 2009; Yonkers, Wisner et al. 2009). Différents facteurs de risque ont été identifiés: anxiété maternelle, événements de vie stressants (décès dans la famille, divorce), antécédent de dépression, man-

que de support social, grossesse non désirée, violence domestique, faible niveau de revenus, faible niveau d'éducation, statut de célibataire et pauvre qualité relationnelle (Lancaster, Gold et al. 2010).

Le diagnostic peut être difficile car les symptômes sont souvent l'exacerbation des manifestations psychiques habituelles de la grossesse: dysphorie, crises de larmes, découragement, sentiment d'impuissance, asthénie, anxiété, troubles du sommeil.

Si les plaintes peuvent être explicites, parfois elles sont au second plan. Effectivement, il arrive par exemple qu'une dépression se cache derrière des vomissements incoercibles. Il est estimé que 52 % des dépressions postnatales sont le prolongement d'une dépression anténatale (de Tychev, Spitz et al. 2005).

Les dépressions mélancoliques (dépressions psychotiques) sont beaucoup moins fréquentes. Elles se voient en deuxième partie de grossesse et se prolongent par la suite sous une forme mixte, confusionnelle et délirante.

Il est à noter que les accès maniaques sont, quant à eux, exceptionnels.

Psychoses gravidiques

Très rares lors d'une grossesse, il s'agit d'idées délirantes avec sentiment de culpabilité et d'indignité où le risque suicidaire est présent.

La fréquence cinq fois plus élevée de troubles psychotiques dans le post-partum par rapport à la grossesse, ainsi que l'amélioration constatée des psychoses évolutives lors de la gestation, suggèrent un effet protecteur de la grossesse par rapport aux troubles psychotiques. Les œstrogènes inhibent l'action de la dopamine et exerceraient de la sorte un effet antipsychotique (Konnecke, Hafner et al. 2000).

Traitements des principaux troubles rencontrés durant la grossesse

Les différentes techniques existantes se basent avant tout sur un accompagnement psychique de la future mère : écoute, soutien, information, dédramatisation, verbalisation des conflits psychiques liés à la grossesse (Frayne, Nguyen et al. 2009).

- **La prise en charge** doit être pluridisciplinaire : gynécologue-obstétricien, pédiatre, psychiatre, généraliste traitant.
- **Techniques corporelles** : il s'agit de séances de relaxation et de préparation à l'accouchement, généralement proposées par des sages-femmes, qui peuvent se faire individuellement ou en groupe. Ces techniques devraient être systématiquement proposées aux femmes « à risque » (comme celles présentant une psychose ou les adolescentes).
- **Psychotropes** : Une grande prudence s'impose car tous les psychotropes passent la barrière placentaire. Souvent tératogènes au premier trimestre (principalement atteintes du tube neural et malformations cardiovasculaires), certains psychotropes se-

ront prohibés. Au troisième trimestre, il faudra tenir compte des éventuels risques de sevrage et de dépression respiratoire pour le nouveau-né. Si une prescription est indispensable, les recommandations sont en faveur d'une monothérapie au moyen d'une molécule bien connue, de demi-vie courte et dont la posologie sera diminuée à l'approche de l'accouchement. Il est important de prévenir les pédiatres à l'accouchement.

La grossesse doit être suivie minutieusement afin de détecter les éventuelles malformations. Dans tous les cas, il faudra se tenir au courant des dernières études concernant les risques associés aux différents psychotropes (Wieck and Gregoire 2006). Des interactions optimales entre le psychiatre, l'obstétricien et le pédiatre seront le garant d'un bon suivi et assureront le déroulement optimal de la grossesse tant pour la mère que pour l'enfant.

Chez les patientes présentant une dépression, l'idéal est de préférer les prises en charge non pharmacologiques et d'éviter les antidépresseurs pendant les périodes clés du développement de l'embryon. Si toutefois un psychotrope est nécessaire, il sera prescrit sous surveillance rapprochée, en tenant compte des risques particuliers de chaque molécule et du moment de la grossesse (Marcus, Barry et al. 2001; Gavin, Holzman et al. 2009; Yonkers, Wisner et al. 2009).

Plusieurs études ont montré que le post-partum tend souvent à augmenter le risque de rechute chez les femmes manico-dépressives, surtout quand la grossesse ou l'allaitement nécessite l'arrêt du traitement antidépresseur (Freeman 2007). Souvent, le traitement est interrompu en début de grossesse ou avant l'allaitement, soit en raison des effets néfastes connus du médicament, soit par crainte d'utiliser un médicament pour lequel on ne connaît pas encore tous les effets indésirables.

Différents travaux suggèrent que la probabilité de récurrence manico-dépressive augmente avec l'interruption brutale du traitement (Viguera, Nonacs et al. 2000). Ceci est souvent le cas lors d'une grossesse imprévue, non reconnue tout de suite par la future mère (par ignorance ou déni). Ainsi, en cas de diagnostic tardif d'une grossesse, arrêter brutalement le traitement antidépresseur ne protège pas mieux le fœtus (effets tératogènes principalement au premier trimestre) et augmente le risque de récurrence manico-dépressive en post-partum chez la mère.

Quoi qu'il en soit, si un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, un monitoring thérapeutique est indispensable pour éviter d'infliger au fœtus les effets combinés, potentiellement néfastes, d'une médication insuffisante et d'une dépression maternelle mal contrôlée (Ward and Wisner 2007; Marcus and Flynn 2008).

Dans la schizophrénie, la nécessité de poursuivre un traitement par neuroleptiques doit toujours être évaluée en termes de rapport bénéfices/risques. En effet, l'arrêt d'un traitement peut se solder par une rechute qui peut être beaucoup plus néfaste pour le fœtus que l'utilisation d'un antipsychoti-

que. De plus, les données actuelles semblent suggérer que l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (en particulier la clozapine et l'olanzapine) aux doses minimales efficaces n'a pas d'impact sur le déroulement de la grossesse et la santé du fœtus (Lin, Chen et al.; Kohen 2004).

Une prise en charge cognitivo-comportementale semble avoir fait ses preuves pour les patientes bipolaires et schizophrènes ayant décidé d'abandonner leur traitement antipsychotique (Howard 2006).

- **L'électroconvulsivothérapie (ECT)** : est une technique consistant à faire passer un courant alternatif entre deux électrodes placées de part et d'autre du crâne du patient, de façon à provoquer une convulsion généralisée (Stevens, Fischer et al. 1996; Rabheru 2001). L'ECT est indiquée en cas de psychose ou de dépression sévère qui ne peuvent être traitées par médicaments ou quand les doses maximales (fai-

bles en cas de grossesse) ne suffisent pas. L'ECT peut ainsi également être utilisée en première intention dans la dépression majeure et le trouble bipolaire durant la grossesse. Le rythme des séances est de deux à trois fois par semaine. L'anesthésie dure à peine quelques minutes et la convulsion une vingtaine de secondes. Les effets secondaires sont essentiellement de légers troubles mnésiques se résolvant rapidement. L'ECT peut être appliquée à tout moment de la grossesse pour autant que l'état du fœtus soit surveillé pendant et après chaque séance et que, lors de l'approche du terme ou d'une grossesse à risque, un obstétricien soit présent. Les risques principaux lors de la réalisation d'une ECT durant la grossesse sont un avortement spontané, l'induction du travail avant terme, une insuffisance utéro-placentaire et une rupture placentaire (Rabheru 2001).

- **Une hospitalisation** est requise s'il y a un risque de suicide (par exemple dans une mélancolie).

Conclusion

Les perturbations psychiques auxquelles la parturiente est confrontée sont nombreuses et encore trop souvent non prises en compte.

Un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate sont les deux éléments essentiels qui doivent permettre à ces femmes de vivre pleinement leur maternité.

La durée du séjour en maternité se raccourcissant, il y est parfois difficile de déceler la maladie psychique dès son début. C'est une des raisons pour laquelle, encore actuellement, des suicides et/ou infanticides ont lieu chaque année (Trautmann-Villalba and Hornstein 2007).

C'est avant tout le rôle du gynécologue de réaliser un dépistage (D'Amelio, Rauccio et al. 2006). Il doit être attentif à ce que ressent sa patiente, ne doit rien banaliser et doit pouvoir faire la distinction entre ce qui relève du normal et du pathologique. Plus tôt sera reconnu le trouble, meilleures seront les possibilités thérapeutiques et plus efficacement seront empêchées les conséquences pour le bébé et la famille.

Le dépistage commence dès le début de la grossesse avec la recherche des facteurs de risque (1) avant la grossesse tels que : les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux; les antécédents à risque pour la grossesse (hypertension artérielle, diabète, maladie héréditaire); les antécédents obstétricaux pathologiques (mort *in utero*, fausse couche, malformation fœtale, retard de croissance intra-utérin, enfant hospitalisé longtemps, troubles psychiatriques de la grossesse ou du postpartum); séparation de la famille; personnalité immature; toxicomanie; conflits conjugaux; grossesse non attendue; grossesse multiple non acceptée; stérilité.

Ensuite, (2) en cours de grossesse, il faudra être attentif à d'autres facteurs de risque tels que la découverte d'une anomalie fœtale, une menace d'accouchement prématuré ou une pathologie liée à la grossesse (par exemple diabète gestationnel).

La mise en évidence de l'un de ces facteurs doit rendre le médecin (*a fortiori* le gynécologue) doublement attentif à l'état psychique de sa patiente.

De nombreuses études sont encore en cours pour permettre d'obtenir les données étiopathogéniques nécessaires à l'élaboration de moyens de prévention et de traitements des troubles psychiques liés à la maternité.

Auteur correspondant :

Kevin Nameche

Cliniques universitaires Saint-Luc

Secrétariat de Psychiatrie adulte

Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles

Belgique

kevin.nameche@gmail.com

Résumé

La maternité, de la grossesse à l'accouchement, est une expérience qui influence trois dimensions dans la vie de la femme : la dimension biologique, la dimension psychologique et la dimension socioculturelle.

(i) La dimension biologique intègre essentiellement l'ensemble des remaniements hormonaux liés à la grossesse et au post-partum.

(ii) La dimension psychologique apparaît aux travers (1) de l'expérience de la maternité en elle-même, (2) de la représentation en évolution de l'enfant à venir, (3) ainsi que de la préparation psychologique à l'accouchement et à ses suites.

(iii) La dimension socioculturelle comprend l'environnement de la parturiente (couple, profession, proches) qui est à la fois affecté par la grossesse et l'attente de l'enfant mais influe également sur le bon déroulement de celle-ci.

La grossesse représente donc un terrain privilégié pour l'apparition de troubles psychiques si l'une ou plusieurs de ces trois dimensions défailent avant, pendant ou après la maternité.

Dès lors, il est important de pouvoir rapidement repérer le développement de véritables pathologies psychiatriques potentiellement dangereuses pour la mère et son enfant. La prise en charge pluridisciplinaire, qui s'avère alors souvent incontournable, varie selon le type et l'intensité des troubles rencontrés. Celle-ci s'inscrit dans le champ de la psychiatrie périnatale.

Mots clés : Dépression du post-partum - Troubles psychiatriques puerpéraux - Psychoses gravidiques - Post-partum blues

Références

- D'Amelio, R., V. Rauccio, et al.** (2006). «Is it possible to predict postnatal depression? Research into the origin of blues and depression. The role of the gynaecologist.» *Clin Exp Obstet Gynecol* **33**(3): 151-3.
- de Tychev, C., E. Spitz, et al.** (2005). "Pre- and postnatal depression and coping: a comparative approach." *J Affect Disord* **85**(3): 323-6.
- Durand, B.** (2001). «Troubles psychiatriques de la grossesse et du post-partum.» *La revue du praticien*. (51): 1259-1264.
- Frayne, J., T. Nguyen, et al.** (2009). «Motherhood and mental illness--part 2--management and medications.» *Aust Fam Physician* **38**(9): 688-92.
- Freeman, M. P.** (2007). "Bipolar disorder and pregnancy: risks revealed." *Am J Psychiatry* **164**(12): 1771-3.
- Gavin, A. R., C. Holzman, et al.** (2009). "Maternal Depressive Symptoms, Depression, and Psychiatric Medication Use in Relation to Risk of Preterm Delivery" *Women's Health Issues* **19**(5): 325-334.
- Howard, L. M.** (2006). "Pregnancy in women with psychotic disorders." *Clinical Effectiveness in Nursing* **9**(S2): e201-e211.
- Kohen, D.** (2004). "Psychotropic medication in pregnancy." *Adv. Psychiatr. Treat.* **10**: 59-66.
- Konnecke, R., H. Hafner, et al.** (2000). "Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women." *Schizophr Res* **44**(1): 81-93.
- Lancaster, C. A., K. J. Gold, et al.** (2010). "Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review." *Am J Obstet Gynecol* **202**(1): 5-14.
- Lemperrière, T., A. Féline, et al.** (2006). Les troubles mentaux liés à la gravo- puerpéralité - Le déni de grossesse. *Psychiatrie de l'adulte*. T. Lemperrière, A. Féline, A. Adès, P. Hardy and F. Rouillon. Paris, Elsevier Masson S.A.S.: 464-465
- Lin, H. C., I. J. Chen, et al.** «Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference?» *Schizophr Res* **116**(1): 55-60.
- Marcus, S. M., K. L. Barry, et al.** (2001). «Treatment guidelines for depression in pregnancy.» *Int J Gynaecol Obstet* **72**(1): 61-70.
- Marcus, S. M. and H. A. Flynn** (2008). "Depression, antidepressant medication, and functioning outcomes among pregnant women." *Int J Gynaecol Obstet* **100**(3): 248-51.
- Rabheru, K.** (2001). "The use of electroconvulsive therapy in special patient populations." *Can J Psychiatry* **46**(8): 710-9.
- Racamier, P. C.** (1979). La maternité psychotique. *De psychanalyse en psychiatrie*. P. C. Racamier. Paris, Payot: 193-242.
- Stevens, A., A. Fischer, et al.** (1996). «Electroconvulsive therapy: a review on indications, methods, risks and medication.» *Eur Psychiatry* **11**(4): 165-74.
- Teixeira, C., B. Figueiredo, et al.** (2009). "Anxiety and depression during pregnancy in women and men." *J Affect Disord* **119**(1-3): 142-8.
- Trautmann-Villalba, P. and C. Hornstein** (2007). "[Children murdered by their mothers in the postpartum period]." *Nervenarzt* **78**(11): 1290-5.
- Uguz, F., K. Gezginc, et al.** (2007). "Obsessive-compulsive disorder in pregnant women during the third trimester of pregnancy." *Compr Psychiatry* **48**(5): 441-5.
- Viguera, A. C., R. Nonacs, et al.** (2000). "Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance." *Am J Psychiatry* **157**(2): 179-84.
- Ward, S. and K. L. Wisner** (2007). "Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations." *J Midwifery Womens Health* **52**(1): 3-13.
- Wieck, A. and A. Gregoire** (2006). "Psychiatric medications for childbearing women." *Women's Health Medicine* **3**(2): 74-77.
- Yonkers, K. A., K. L. Wisner, et al.** (2009). "The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists." *General Hospital Psychiatry* **31** (5): 403-413.

Troubles psychiques liés à la maternité : Troubles puerpéraux

Motherhood and mental illness : postpartum disorders

Kevin Namêche¹, Cindy Gathy², Gladys Mikolajczak³, Martin Desseilles⁴

THE POSTPARTUM PERIOD IS A KEY MOMENT IN THE DEVELOPMENT OR THE WORSENING OF MENTAL ILLNESSES, WHICH CAN BE MINOR (E.G., BABY BLUES, TRANSIENT PSYCHOLOGICAL DISORDERS) OR POTENTIALLY SERIOUS (E.G., PSYCHOSIS, DEPRESSION). IN SOME CASES, THE RISK OF DEATH (MATERNAL SUICIDE, INFANTICIDE, ALTRUISTIC SUICIDE) IS IMPORTANT. THIS IS WHY THE EARLY AND ACCURATE IDENTIFICATION OF THESE DISORDERS SHOULD ALLOW THE ESTABLISHMENT OF TARGETED AND EFFECTIVE INTERVENTION STRATEGIES.

Key words : Postpartum depression - Puerperal psychosis - Psychiatric disorders in pregnancy - Baby blues

Troubles psychiatriques puerpéraux

Cinq à six fois plus fréquents que pendant la grossesse, ils ont lieu majoritairement dans les deux mois suivant l'accouchement.

Post-partum blues

a) Définition : Aussi appelé « syndrome du troisième jour », « baby blues », « maternity blues » ou encore « fièvre du lait », ce trouble affecte de 15 à 85 % des accouchées (Sutter, Lacaze et al. 2005; Juppe 2007).

Il apparaît entre le deuxième et le dixième jour suivant l'accouchement et les symptômes s'estompent généralement en une semaine tout au plus. Le pic d'incidence semble se trouver au cinquième jour (Henshaw 2003). Le post-partum blues est relativement bénin, frôlant le pathologique, et est souvent bien reconnu par l'entourage dont le soutien suffit généralement pour en observer la résolution spontanée.

b) Clinique : Il s'agit d'un syndrome dysphorique transitoire dont les signes sont rarement tous présents. Il arrive même que le baby blues passe inaperçu.

On peut retenir quatre catégories principales de symptômes:

- (1) *Les perturbations affectives.* Morosité anxieuse, crises de larmes. Les motifs évoqués par la patiente sont inconsistants et concernent la santé de son bébé, la sienne, ou l'incapacité à mater. Parfois il n'y a pas de motif invoqué : « ça coule tout seul ».
- (2) *Les manifestations caractérielles.* Elles sont d'allure régressive. Irritabilité, agressivité hargneuse inexplicite, sentiment d'abandon contrastant avec l'attitude surprotectrice de l'entourage et le contexte d'événement heureux.
- (3) *Les manifestations cognitives.* Difficultés à lire, à se concentrer, oublis. Ces troubles semblent fortement évocateurs d'une organicité.

(4) *Les manifestations psychosomatiques.* Fatigue, céphalées, lombalgies ou douleurs abdominales. Ces symptômes sont souvent présents et liés à l'anxiété du postpartum.

Se rajoutent à ces symptômes des troubles de l'appétit et du sommeil, probablement indicateurs d'une évolution vers un trouble thymique plus sérieux.

c) Pathogénie: Une double origine a été décrite : (1) hormonale avec la chute brutale du taux d'oestrogènes et de progestérone, (2) psychique avec une hypersensibilité maternelle aux besoins de l'enfant, toute l'attention de la mère étant focalisée sur son bébé. Winnicott a appelé cet état « la préoccupation maternelle primaire » qui serait une forme d'initiation à la relation mère-enfant.

Par ailleurs, à la naissance, la mère vit un double deuil : celui de la grossesse qui s'achève et celui de l'« enfant parfait » imaginé qui se confronte à l'enfant « réel » qui vient de naître.

d) Évolution : Dans 90% des cas, la situation se résout en une semaine. Cependant, pour certaines femmes (10%) les symptômes se prolongent au-delà d'une semaine, malgré la présence active de l'entourage. Ceci signale souvent l'évolution vers une dépression post-natale, voire parfois une psychose.

Une étude a montré que la présence d'un postpartum blues expose les patientes à un risque plus élevé de développer des troubles dépressifs ou anxieux dans les trois mois après l'accouchement. D'où l'intérêt d'une attention toute particulière à l'état psychique de la parturiente pour la prévention et le traitement précoce de la survenue d'un trouble psychiatrique durant cette période à risque (Reck, Stehle et al. 2009).

e) Prise en charge : Celle-ci consiste essentiellement en une attitude d'écoute empathique et de réassurance. Les entretiens avec la mère ont pour objectifs de lui permettre d'exprimer son ressenti, de lui expliquer que ce qu'elle vit est normal et de s'assurer de la qualité de son environnement. Cette démarche est essentielle pour prévenir l'évolution

¹ Médecin assistant en psychiatrie adulte, Université Catholique de Louvain, Belgique

² Doctorante en médecine, candidate en gynécologie et obstétrique, Université Catholique de Louvain, Belgique

³ Médecin assistante en Psychiatrie adulte, Université de Liège, Belgique

⁴ Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Belgique & Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Emerge au Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique

vers des troubles plus graves.

Une étude menée par H. Chabrol et al. a montré l'intérêt préventif certain d'une information claire sur le baby blues donnée à la future mère durant la grossesse; celle-ci peut ainsi se préparer aux potentiels bouleversements attendus après l'accouchement et réduire l'intensité de ce blues (Chabrol, Coroner et al. 2007).

Dépression du post-partum

a) Définition : Il s'agit d'un trouble dépressif majeur survenant dans le post-partum. Selon le DSM-IV-TR, le trouble doit débuter dans les quatre premières semaines du post-partum pour obtenir cette spécification (American Psychiatric Association 2000).

Pour établir le diagnostic (DSM-IV-TR), la patiente doit avoir présenté au moins cinq des symptômes suivants durant une même période d'au moins deux semaines. Ces symptômes ne devaient pas être présents antérieurement.

Symptômes d'une dépression majeure :

- (1) Humeur dépressive
 - (2) Perte d'intérêt
 - (3) Perte ou gain de poids
 - (4) Insomnie ou hypersomnie
 - (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur
 - (6) Fatigue ou perte d'énergie
 - (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive
 - (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer
 - (9) Pensées de mort ou idées suicidaires
- (1) ou (2) doit faire partie des cinq symptômes.

En outre, un épisode dépressif majeur du post-partum se distingue par les spécifications suivantes (O'Hara 2009) : (1) la dépression survient, de façon prédictive et inaugurale, au décours de la naissance ; (2) les conséquences de cet état pour la femme et ses relations à long terme, en particulier celles qui concernent le nouveau-né, sont notables et péjorent le développement social, cognitif et émotionnel de ce dernier ; (3) il peut y avoir développement d'une pathologie spécifique chez le nourrisson avec trouble de l'attachement.

b) Généralités : La fréquence est de 6,5 à 12,9 % dans les six mois suivant la grossesse. Les pics de fréquence se situent à 2 et à 6 mois après l'accouchement (Pearlstein, Howard et al. 2009).

L'entrée dans la dépression peut être la persistance et/ou l'intensification des symptômes du baby blues au-delà d'une semaine, ou l'apparition de symptômes dépressifs plus tardifs, dans l'année suivant la naissance.

Cette pathologie est actuellement encore trop souvent sous-diagnostiquée car le début peut être insidieux et la mère est rarement capable d'appeler à l'aide. Il lui paraît interdit de dire qu'elle ne se sent pas mère, qu'elle ne se sent pas capable de s'occuper de son bébé ou que ce dernier l'ennuie.

c) Signes d'appel : En plus des critères diagnostiques du DSM-IV-TR précités, on notera une absence de plaisir à s'occu-

per du bébé ou un sentiment de ne pas en avoir la capacité physique (épuisement), des phobies d'impulsion (la peur de faire du mal au bébé entraîne un comportement d'évitement), une irritabilité envers le mari et les autres enfants de la famille, des somatisations diverses (douleurs abdominales, céphalées) et enfin, chez le bébé, la présence de troubles de l'appétit, l'absence de prise de poids et des troubles du sommeil (Durand 2001). Le tout étant accompagné par la culpabilité que ces états génèrent chez la mère.

Le test d'Edinburgh (EPDS pour Edinburgh Postnatal Depression Scale) permet de se faire une première idée de la santé psychique de la nouvelle mère (Teissedre et Chabrol, 2004). Il consiste en dix questions à choix multiples posées à la maman au jour 2 ou 3 après l'accouchement; chaque réponse a une valeur allant de 0 à 3. Un score sur 30 points est établi, le seuil à partir duquel le risque de dépression post-natale se majore est de 11 (Cox, Holden et al. 1987). Cette échelle est un bon moyen de dépistage (bonnes sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive) du risque de faire une dépression dans le post-partum.

d) Facteurs de risque et hypothèses étiologiques : (1) chez la mère : chutes hormonales suite à l'accouchement (progestérone, œstradiol - cependant l'étude récente de Klier, Muzik et al. 2007 remet en cause son implication étiologique dans la dépression post-natale, cortisol, hormones thyroïdiennes), âge maternel inférieur à 20 ans, primiparité, ambivalence par rapport à la grossesse, antécédents d'interruption volontaire de grossesse (qui peut réactiver un sentiment de culpabilité), malheurs pendant la grossesse (perte d'un proche, d'un enfant, séparation du conjoint), troubles relationnels de la parturiente avec sa mère ou son conjoint, abandon de l'enfant par le père. L'histoire personnelle de la mère (antécédents de dépression, carences affectives, abus sexuels durant l'enfance) et sa situation socioprofessionnelle (difficultés socio-économiques, professionnelles, matérielles) sont également importantes. Concernant les facteurs de risque obstétricaux, on retrouve les grossesses non désirées ou non planifiées, l'hypertension gravidique, la césarienne en urgence, et un retour précoce au domicile (Nakku, Nakasi et al. 2006). (2) Chez le bébé, petit poids, handicap et irritabilité (bébé « difficile ») renforcent le sentiment d'incapacité d'être une bonne maman.

e) Évolution : Il y aurait 50 % de résolution spontanée en 3 à 6 mois (Durand 2001) et 50% de persistance au-delà d'un an. Parfois la dépression du post-partum peut constituer une entrée dans un trouble dépressif récurrent et/ou récidiver lors d'une grossesse ultérieure.

f) Prise en charge : Elle est psycho-sociale, médicamenteuse ou sous forme d'hospitalisation.

PSYCHO-SOCIALE : Avant toute chose, le souci est celui de la prévention de la survenue de cette pathologie par la formation adéquate du personnel soignant. Une préoccupation précoce de l'état maternel positive l'avenir psychique de la patiente. L'attitude thérapeutique doit être centrée sur la relation mère-enfant, avec revalorisation des capacités maternantes de la mère. Bien souvent, la femme masque son

mal-être. Toute la difficulté est de le détecter et d'amener la patiente à se faire aider d'un point de vue psychique (psychologue, psychiatre, groupes de mères, généraliste, etc.) mais aussi social (assistants sociaux).

MEDICAMENTEUSE : Si cela s'avère nécessaire, l'allaitement sera interrompu et la mise en route d'un traitement antidépresseur et/ou anxiolytique sera entreprise.

HOSPITALISATION : Lors d'une chronicisation de la maladie dépressive, cette solution doit pouvoir être envisagée. L'idéal est un séjour en unité mère-bébé afin de développer des liens le plus rapidement possible. Le retour à domicile nécessitera un suivi psychique.

Dépression post-abortum

Il s'agit d'une entité rare. Une interruption de grossesse peut engendrer une dépression réactionnelle associée à un sentiment de culpabilité, surtout si cette interruption est liée à un problème maternel.

De nombreux troubles psychiatriques tels que des troubles anxieux comme l'agoraphobie, les attaques de panique ou le syndrome de stress post-traumatique apparaîtraient plus fréquemment chez les femmes ayant vécu un avortement.

Les troubles présentant la plus grande différence de fréquence sont les abus d'alcool et de drogues (avec ou sans dépendance) ainsi que la dépression majeure. La plus petite différence se voit dans les troubles bipolaires (Coleman, Coyle et al. 2009).

Les morts anténatales forcent à accomplir un travail de deuil. Pour éviter ou minimiser l'avènement de troubles psychiques futurs, il est important que les parents voient leur enfant mort, lui donnent un nom et organisent les funérailles. Ces actions, aussi difficiles soient-elles, permettent la réalisation du deuil.

Outre cela, un soutien lors d'une grossesse ultérieure sera souvent nécessaire. Pour rappel, la mort anténatale représente un facteur de risque de dépression du post-partum pour une grossesse itérative.

Troubles psychotiques du post-partum

Comme précisé précédemment, le « post-partum » pour le DSM-IV-TR se situe dans les quatre semaines suivant l'accouchement.

Les troubles psychotiques du post-partum sont essentiellement de trois types : les troubles thymiques sévères, les épisodes délirants aigus et les états schizophréniformes.

Les décompensations psychotiques du post-partum concernent approximativement 1 à 2 accouchées sur 1.000 et il existe une importante hérédité spécifique de ce trouble (Brockington 2004). Par ailleurs, la présence d'antécédents de bipolarité représente un facteur de risque non négligeable. Le pic de fréquence se situe dans les deux semaines qui suivent la fin de la grossesse. Le début est souvent soudain et prend une allure dramatique. Parfois, le trouble apparaît comme un baby blues plus sévère (insomnie, agitation, irritabilité, labilité de l'humeur). Après quelques jours, le tableau clinique s'enrichit: élation,

grandiosité, symptômes schizophréniformes (hallucinations), perplexité, agitation, troubles du sommeil, confusion, anorexie. Les idées délirantes concernent fréquemment l'enfant : anormalité, filiation satanique.

L'étiologie de la psychose puerpérale est en grande partie biologique et correspond quasiment toujours à un trouble bipolaire dont l'accouchement a joué un rôle déclencheur. La diminution œstrogénique rendrait hypersensible les récepteurs centraux. Cela explique que des antécédents personnels ou familiaux de troubles psychotiques augmentent le risque de psychose puerpérale et qu'avoir vécu un épisode augmente le risque d'en vivre un second lors d'une grossesse ultérieure.

Au point de vue du traitement, une hospitalisation s'avère souvent nécessaire. Il existe des unités d'hospitalisation « mère-enfant » où les interactions entre la patiente et son enfant sont valorisées et renforcées. Une chambre seule et le soutien du partenaire sont préférables.

Au niveau médicamenteux, le premier objectif est de sédativer la patiente avec une intensité qui permettra de la protéger elle, son enfant et son entourage. Dans ce cadre, sont utilisées les benzodiazépines tranquillisantes (lorazépam, diazépam) et les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine).

Vu la grande tendance de la psychose puerpérale à prendre l'apparence d'une manie, l'emploi de thymostabilisateurs tels que le lithium (contre-indiqué si allaitement) ou le valproate, est très fréquemment indiqué (Stocky and Lynch 2000).

Troubles thymiques sévères :

a) Accés dépressif majeur : Il correspond souvent à un tableau de mélancolie délirante avec une thématique centrée sur l'enfant. Le trouble apparaît dans les premières semaines suivant la naissance mais prolonge parfois une dépression mineure de la grossesse. Parmi les facteurs de risque, sont observés: des antécédents personnels ou familiaux de psychose maniaco-dépressive, les femmes jeunes (adolescentes), la primiparité après 35 ans, des malformations du bébé et un post-partum blues sévère.

Les caractéristiques cliniques d'une mélancolie délirante sont: un sentiment d'incapacité, de culpabilité, d'indignité; une désorientation; une absence de reconnaissance des proches; une négation du mariage, de la grossesse et/ou de la maternité; des idées délirantes concernant le nouveau-né (responsabilité d'une menace de mort pesant sur son enfant, conviction d'une substitution d'enfant, de sa mort, d'un changement de sexe, de pratiques maléfiques sur l'enfant et la mère); une allure parfois stuporeuse. L'ensemble de ce tableau est généralement vécu dans une atmosphère d'angoisse de mort omniprésente.

L'intervention doit se faire dans l'urgence car le risque de suicide, d'infanticide ou des deux est fort important (Hornstein et Trautmann-Villalba, 2007). La surveillance et le traitement en milieu hospitalier, sous contrainte si nécessaire, semblent être la solution la plus adéquate (l'idéal étant une unité mère-bébé). L'ECT est une possibilité thérapeutique à ne pas négliger.

b) Accès maniaque : Il débute de façon précoce et brutale, le plus souvent dans les deux premières semaines post-accouchement. Dans 50% des cas, l'évolution se fait vers une mélancolie.

Les caractéristiques cliniques sont multiples : désorganisation psychotique (désorientation, agitation); hallucinations renforçant les idées mégalomaniaques de toute puissance, d'être investi d'une mission divine; parfois persécution ou érotomanie (délire dans lequel le sujet croit être aimé et qui le fait évoluer par différents stades d'illusion, d'espoir, de désillusion et de rancœur); souvent état mixte avec accès dépressifs majeurs ou avec une psychose puerpérale.

Psychose délirante aiguë :

Cette entité est aussi connue sous les noms de bouffée délirante aiguë, psychose oniroïde, épisode confuso-délirant ou trouble schizo-affectif en fonction de leurs caractéristiques cliniques.

Elle concerne 1 à 2 naissances pour 1.000 (Kemp, Bongartz et al. 2003), principalement des femmes primipares et, parfois, s'avère être la récurrence d'un épisode similaire vécu lors d'une grossesse antérieure.

Les *facteurs de risque* sont multiples : antécédents psychiatriques personnels (dans 1/3 des cas) ou familiaux; primiparité, complications obstétricales lors de l'accouchement (Blackmore, Jones et al. 2006; Nager, Sundquist et al. 2008); difficultés relationnelles mère-fille; immaturité affective, environnement socio-économique défavorable (Nager, Johansson et al. 2006); parturiente de plus de 35 ans.

Les *premières manifestations* sont des insomnies intenses, des cauchemars, une anxiété importante (en particulier centrée sur l'état de la peau du bébé), des comportements étranges, des symptômes rappelant le blues du troisième jour avec accentuation, une confusion mentale apparaissant progressivement (initialement vespérale) ainsi qu'un désintérêt croissant pour le nourrisson.

Des symptômes hypomaniaques (états d'excitation passagers inhabituels) sont à déceler car ceux-ci sont typiquement retrouvés, précocement après la naissance, chez les femmes qui développent une psychose puerpérale (Heron, McGuinness et al. 2008).

Parfois tout ceci est précédé par des perturbations anxio-dépressives en fin de grossesse (d'où l'importance d'y être attentif) et/ou par un post-partum blues sévère.

Ensuite vient la « bouffée délirante » proprement dite, dont le début est brutal, dès les premiers jours du post-partum, avec un pic de fréquence au dixième jour. Les accès survenant plus tardivement sont de mauvais pronostic et révèlent parfois une schizophrénie.

Le *tableau clinique* au stade d'état comprend trois composantes :

- **DYSTHYMIE :** Fréquemment au premier plan, sous forme d'alternance rapide, dans la même journée, de moments à tonalité mélancolique (risque d'actes auto- et hétéro-agressifs sur l'enfant) et d'accès de type maniaque (excitation intense). L'angoisse est très importante.

- **CONFUSION :** Désorientation spatio-temporelle, perturbation du rythme veille-sommeil, onirisme transitoire, perplexité anxieuse, hallucinations.

- **DELIRE :**

- De persécution : les idées délirantes et les hallucinations (auditives et visuelles) sont centrées sur la naissance et sur l'enfant (négation du mariage, négation de la maternité, doute sur l'origine de l'enfant ou sur son sexe; crainte que l'enfant ne soit menacé de mort, qu'une malédiction pèse sur lui, qu'il soit malade ou malformé).
- Confusion d'identité entre la maman et son enfant sur lequel elle projette des éléments délirants en rapport avec sa propre mère.
- Parfois, les délires ont une tonalité mégalomaniaque (délires de grandeur).

L'évolution (Dayan 1999) est variable avec une influence de l'environnement sur les signes cliniques et leur intensité. Le pourcentage de suicide à court et long terme est estimé à 5% et environ 4% des femmes commettront un infanticide.

Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable en quelques semaines. Le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure diminue avec l'augmentation de l'intervalle entre deux grossesses et augmente par l'existence d'épisodes antérieurs non puerpéraux. Le taux de récurrence est également moins important lorsque l'épisode psychotique aigu débute précocement dans le postpartum, qu'il est accompagné de signes confusionnels et dénué de troubles thymiques.

Le risque de récurrence par grossesse varie entre 20 et 30%. Il faut noter que 50 à 65% des patientes rechutent sur un mode thymique (essentiellement bipolaire) en dehors de toute période puerpérale, ce risque de rechute étant moins élevé pour les mères ayant des antécédents exclusivement puerpéraux. La chronicisation sous la forme d'une schizophrénie est à suspecter devant la survenue tardive du trouble et la présence d'une discordance affective durant l'épisode.

Le traitement : Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Le diagnostic précoce et la prise en charge immédiate permettent de réduire le risque de mortalité maternelle et/ou infantile, d'assurer autant que possible une récupération complète et de prévenir le risque d'épisodes futurs (Sit, Rothschild et al. 2006).

Une hospitalisation dans un service spécialisé de psychiatrie comme une unité mère-bébé est à envisager sous plusieurs conditions. Il faut que cela soit compatible avec les agissements de la patiente et que les risques d'actes hétéro-agressifs envers le nouveau-né ne soient pas trop importants. S'il n'y a pas d'unité de ce type disponible dans un service de psychiatrie, l'idéal est d'hospitaliser la mère seule et d'arranger des moments de contact avec son bébé qui favoriseront son évolution. Quoi qu'il en soit, un soutien psychothérapeutique est nécessaire, centré sur la mère et sur la relation mère-enfant, avec la participation du père.

Un traitement adapté par neuroleptiques, entrepris précocement en milieu hospitalier, donne souvent de bons résultats après deux ou trois semaines. Notons qu'une étude récente a montré qu'utiliser des œstrogènes en prévention d'une psy-

chose du post-partum, pour contrecarrer la chute œstrogénique liée à l'accouchement, n'apporte pas d'avantage probant (Kumar, Mclvor et al. 2003).

En cas d'échec des neuroleptiques ou si le risque de suicide/infanticide est présent (cas sévères), l'ECT demeure la meilleure option thérapeutique (Forray and Ostroff 2007). De plus, elle permet une résolution rapide des symptômes, ce qui fait parfois poser l'indication d'ECT bien plus précocement que l'utilisation de moyens pharmacologiques. Finalement, un suivi de la patiente, et éventuellement de son enfant, sera assuré.

Le *diagnostic différentiel* se fait avec la réactivation d'une psychose schizophrénique ou d'un délire oniroïde, une psychose maniaco-dépressive ou une psychose aiguë organique (pathologies infectieuses - « encéphalite psychotique puerpérale », rarissime; pathologie vasculaire - thrombophlébite cérébrale provoquant des céphalées; pathologies neurologiques - crises comitiales et signes neurologiques focalisés; intoxications - drogues, médicaments).

Etats schizophréniformes.— Appelés ainsi car prenant les formes cliniques de la schizophrénie, ces troubles psychiques peuvent se voir très précocement chez la mère après la mise au monde.

Pour rappel, le DSM-IV-TR attribue le terme «schizophréniforme» à un trouble d'allure schizophrénique dont la durée dépasse un mois, mais ne dure pas plus de six mois.

Différents tableaux cliniques sont possibles :

- Décompensation psychotique : agitation délirante, discordance idéo-affective, bizarreries du comportement, négativisme, repli autistique.
- Schizophrénie dysthymique : excitation, dépression délirante et discordante; inadéquation de la mère aux besoins de son bébé, repli, bizarreries.
- Révélation d'une schizophrénie réelle (signes cliniques dans les antécédents).
- Mode d'expression d'une psychose maniaco-dépressive.

Données étiopathogéniques.— Plusieurs hypothèses sont à l'étude (génétiques, infectieuses, hormonales, psychodynamiques) mais aucune ne permet d'expliquer l'ensemble des signes cliniques rencontrés dans les psychoses puerpérales.

Conséquences de ces différents troubles pour l'enfant

Il n'y a pas de lien causal direct entre les troubles psychiques rencontrés par la mère et ceux qui pourraient se développer chez l'enfant. De plus, le bébé exerce aussi une influence sur la maladie maternelle, notamment par son comportement («bébé difficile» versus «bébé calme»).

Divers paramètres sont à prendre en compte : les caractéristiques propres du bébé et son aptitude à faire face à la maladie maternelle, le moment de la grossesse où apparaissent les troubles, l'attitude de l'entourage.

On peut observer chez le nourrisson des modifications de comportement, de l'irritabilité ou des symptômes de type dépressif.

Un trouble psychique sévère dans le post-partum entraîne, certes, la séparation immédiate de la mère avec son enfant. Mais ce fait n'est pas obligatoirement lourd de conséquences; le bébé peut très bien évoluer, confié à la famille bienveillante, à une unité hospitalière ou à une pouponnière. Cependant, il est fondamental de rétablir précocement le lien entre la mère et le nouveau-né, par le biais d'une hospitalisation conjointe mère-enfant ou, si cela n'est pas possible, par la présentation transitoire du bébé à sa maman, le but étant de rétablir la réalité de l'enfant vivant et de démentir les idées délirantes le concernant. Le plus souvent, le lien s'établit ou se rétablit normalement dès la guérison de l'accès.

Les dépressions évoluant à bas bruit et de manifestation tardive, ont un impact plus péjoratif sur le développement de l'enfant. L'élaboration des premières relations materno-infantiles peut en être affectée. Un plus grand nombre d'attachement sur un mode « insécure » (trouble de l'interaction entre la mère et son enfant) est observé dans ces familles par rapport à la population générale.

Conclusion

Le postpartum est une période encore trop souvent banalisée et dont les enjeux psychiques passent fréquemment inaperçus aux yeux des proches mais aussi des soignants.

Or, c'est un moment où une attention particulière à la mère est requise en vue de l'accompagner et la soutenir de façon adéquate durant cette période riche en remaniements psychiques (devenir mère) et physiques (chute hormonale, modifications corporelles).

Il est également important d'être attentif aux « signaux d'alerte » qui peuvent être évidents (difficultés obstétricales, séparation précoce mère-enfant) mais aussi plus discrets (tristesse, troubles du sommeil). Ceux-ci imposent alors une vigilance supplémentaire et éventuellement l'initiation d'une prise en charge.

Parfois, une simple fatigue en période périnatale peut précipiter un trouble de l'humeur (post-partum blues, dépression post-natale) ou une psychose (Ross, Murray et al. 2005). Un lien a été établi entre le manque de sommeil et la survenue de telles pathologies, si bien que l'éviction des dettes de sommeil de la nouvelle maman entre dans le cadre de la prévention, voire même du traitement de la dépression et de la psychose post-natale.

L'articulation constante et adaptée des différents intervenants (infirmières, médecins, assistants sociaux, psychologues, etc.) avec les parents et leur enfant est fondamentale à chaque étape de la maternalité.

Résumé

Le post-partum représente un moment privilégié pour le développement ou l'aggravation de troubles psychiques, qu'ils soient bénins (par exemple, post-partum blues, troubles psychologiques bénins transitoires) ou potentiellement graves (par exemple, psychose, dépression). Dans certains cas, le risque de décès (suicide maternel, infanticide, suicide altruiste) n'est pas négligeable. C'est pourquoi l'identification précoce et précise de ces troubles doit permettre l'établissement de stratégies d'interventions ciblées et efficaces.

Mots clés : Dépression du post-partum - Troubles psychiatriques puerpéraux - Psychoses gravidiques - Post-partum blues

Références

L'ensemble des éléments décrits ci-dessus démontre qu'il est essentiel de repérer l'installation des différentes pathologies.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Washington, DC, APA Press.

Blackmore, E. R., I. Jones, et al. (2006). "Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis." *Br J Psychiatry* **188**: 32-6.

Brockington, I. (2004). "Postpartum psychiatric disorders." *Lancet* **363**(9405): 303-10.

Chabrol, H., N. Coroner, et al. (2007). "Prévention du blues du post-partum : étude pilote." *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **35**(12): 1242-1244.

Coleman, P. K., C. T. Coyle, et al. (2009). «Induced abortion and anxiety, mood, and substance abuse disorders: isolating the effects of abortion in the national comorbidity survey.» *J Psychiatr Res* **43**(8): 770-6.

Cox, J. L., J. M. Holden, et al. (1987). «Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale.» *Br J Psychiatry* **150**: 782-6.

D'Amelio, R., V. Rauccio, et al. (2006). "Is it possible to predict postnatal depression? Research into the origin of blues and depression. The role of the gynaecologist." *Clin Exp Obstet Gynecol* **33**(3): 151-3.

Dayan, J. (1999). Psychoses puerpérales. *Psychopathologie de la périnatalité*. J. Dayan. Paris, Masson: 123-157.

Durand, B. (2001). «Troubles psychiatriques de la grossesse et du post-partum.» *La revue du praticien*. (51): 1259-1264.

Forray, A. and R. B. Ostroff (2007). «The use of electroconvulsive therapy in postpartum affective disorders.» *J Ect* **23**(3): 188-93.

Henshaw, C. (2003). "Mood disturbance in the early puerperium: a review." *Arch Womens Ment Health* **6 Suppl 2**: S33-42.

Heron, J., M. McGuinness, et al. (2008). "Early postpartum symptoms in puerperal psychosis." *Bjag* **115**(3): 348-53.

Hornstein, C. and P. Trautmann-Villalba (2007). "[Infanticide as a consequence of postpartum bonding disorder]." *Nervenarzt* **78**(5): 580-3.

Jouppé, J. (2007). «À propos du post-partum blues.» *Annales Médico-psychologi-*

ques, revue psychiatrique **165**(10): 749-767.

Kemp, B., K. Bongartz, et al. (2003). "[Psychic disturbances in the postpartum period: an increasing problem?]." *Z Geburtshilfe Neonatol* **207**(5): 159-65.

Klier, C. M., M. Muzik, et al. (2007). "The role of estrogen and progesterone in depression after birth." *J Psychiatr Res* **41**(3-4): 273-9.

Kumar, C., R. J. Mclvor, et al. (2003). "Estrogen administration does not reduce the rate of recurrence of affective psychosis after childbirth." *J Clin Psychiatry* **64**(2): 112-8.

Nager, A., L. M. Johansson, et al. (2006). «Neighborhood socioeconomic environment and risk of postpartum psychosis.» *Arch Womens Ment Health* **9**(2): 81-6.

Nager, A., K. Sundquist, et al. (2008). "Obstetric complications and postpartum psychosis: a follow-up study of 1.1 million first-time mothers between 1975 and 2003 in Sweden." *Acta Psychiatr Scand* **117**(1): 12-9.

Nakku, J. E., G. Nakasi, et al. (2006). "Postpartum major depression at six weeks in primary health care: prevalence and associated factors." *Afr Health Sci* **6**(4): 207-14.

O'Hara, M. W. (2009). "Postpartum depression: what we know." *J Clin Psychol* **65**(12): 1258-69.

Pearlstein, T., M. Howard, et al. (2009). «Postpartum depression.» *Am J Obstet Gynecol* **200**(4): 357-64.

Reck, C., E. Stehle, et al. (2009). «Maternity blues as a predictor of DSM-IV depression and anxiety disorders in the first three months postpartum.» *J Affect Disord* **113**(1-2): 77-87.

Sit, D., A. J. Rothschild, et al. (2006). "A review of postpartum psychosis." *J Womens Health (Larchmt)* **15**(4): 352-68.

Stocky, A. and J. Lynch (2000). "Acute psychiatric disturbance in pregnancy and the puerperium." *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **14**(1): 73-87.

Sutter, A.-L., I. Lacaze, et al. (2005). «Troubles psychiatriques et période périnatale. Volume , Issue , July-August , Pages A.» *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* **163**(6): 524-528.

Trautmann-Villalba, P. and C. Hornstein (2007). «[Children murdered by their mothers in the postpartum period].» *Nervenarzt* **78**(11): 1290-5.

Auteur correspondant :

Kevin Namèche

Cliniques universitaires Saint-Luc, Psychiatrie adulte

Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles

Belgiquekevin.nameche@gmail.com

Ce que les psychiatres devraient savoir sur...

L'intérêt du dosage plasmatique des antidépresseurs dans la pratique clinique

Interest of antidepressant blood monitoring in clinical practice

Mistretta Virginie¹, Charlier Corinne²

BLOOD MONITORING OF ANTIDEPRESSANTS CAN BE VERY USEFUL IN CASE OF ANTIDEPRESSANT OVERDOSE BUT ALSO IN ORDER TO ADAPT THE DRUG CONCENTRATION TO THE METABOLIC PATTERN OF THE TREATED PATIENTS. AFTER ACUTE INTOXICATION, THE BLOOD ANALYSIS IS USEFUL TO IDENTIFY THE ANTIDEPRESSANT RESPONSIBLE OF POISONING AND ASSESS THE SEVERITY. THE PRESENCE OF SOME ANTIDEPRESSANTS TOGETHER WITH OTHER TOXIC DRUGS, WITH ALCOHOL OR WITH DRUGS OF ABUSE IS INTERESTING FOR THE CLINICAL SURVEY OF THE PATIENT. HOWEVER, THE DETERMINATION OF THE BLOOD CONCENTRATION OF THE ANTIDEPRESSANTS DURING THE TREATMENT HAS PROVEN ITS EFFICACY TO OPTIMIZE THE TREATMENT WITH A REDUCTION OF COST AND TIME. INDEED, ANTIDEPRESSANTS ARE SUBJECT TO LARGE INTERINDIVIDUAL VARIABILITY SOMETIMES RESPONSIBLE FOR INEFFECTIVE TREATMENT OR ADVERSE EFFECTS IN PATIENTS TREATED WITH RECOMMENDED THERAPEUTIC DOSE. THIS VARIABILITY CAN BE EXPLAINED BY PHYSIOLOGICAL FACTORS (SEX, AGE, LIVER FAILURE,...) OR ENVIRONMENTAL FACTORS (SMOKING, DRUG INTERACTIONS,...), BUT ALSO BY GENETIC FACTORS (POLYMORPHISMS OF METABOLIC ENZYMES AND TRANSPORTERS TO THE SITE OF ACTION) OR BY A LACK OF PATIENT COMPLIANCE. BLOOD MONITORING OF THE DRUG CONCENTRATION IS THE ANSWER TO ALL THESE QUESTIONS.

Keywords : Antidepressants - Dosage - Therapeutic drug monitoring - Poisoning.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression, en augmentation constante dans nos populations, sera en 2020 la deuxième cause mondiale de morbidité (Wille *et al.*, 2008 ; World Health Organisation, 2011). Il est donc logique que l'utilisation des médicaments antidépresseurs soit très répandue dans nos populations. Avant 1980, le traitement de la dépression comprenait les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (Wille *et al.*, 2008). Mais l'importance et la fréquence des manifestations indésirables liées à la prise de ces substances ont conduit à la recherche de nouvelles molécules moins toxiques, parmi lesquelles les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces antidépresseurs de nouvelle génération dont l'activité pharmacologique correspond à une meilleure sélectivité pour certains transporteurs et récepteurs de neurotransmetteurs présentent une toxicité moindre sans en être pour autant dépourvus (Wille *et al.*, 2008). Quelle que soit leur classe pharmacologique, ils exercent tous leur action pharmacologique en augmentant le temps de séjour des amines au niveau synaptique, soit par inhibition de leur recapture, soit par inhibition de leur dégradation, compensant ainsi le déficit en amines pressives considéré comme déterminant essentiel de la dépression (Goullé *et al.*, 2000 ; Tracqui *et al.*, 1998).

Les ATC sont les molécules les plus dangereuses en cas de surdosage, avec une toxicité majeure apparaissant dans les 6 premières heures après l'ingestion (Marty *et al.*, 2000). Le niveau de l'intoxication peut être évalué par un examen neurologique et cardiovasculaire, et par le dosage plasmatique du

taux du médicament incriminé. En cas d'intoxication aiguë par les ATC, l'identification et la mesure de leurs concentrations sanguines constituent un élément utile à la prise en charge du patient (Marty *et al.*, 2000). Alors que les antidépresseurs de nouvelle génération sont au moins aussi efficaces que les ATC, ils présentent moins de manifestations indésirables et une toxicité aiguë plus faible, réduisant le nombre de décès en cas de surdosage (Wille *et al.*, 2008). Cela s'explique par la différence d'affinité et de spécificité de chaque antidépresseur pour les transporteurs et récepteurs de neurotransmetteurs (Tableau I). Dans l'hypothèse d'une intoxication impliquant plusieurs de ces médicaments (par exemple un IMAO et un ISRS), on peut observer, jusqu'à 6 à 12 heures après l'ingestion, un syndrome sérotoninergique pouvant évoluer vers une issue fatale (Marty *et al.*, 2000 ; Power *et al.*, 1995 ; Wille *et al.*, 2008).

Avec le paracétamol, les benzodiazépines et l'alcool, les antidépresseurs sont parmi les produits chimiques les plus fréquemment utilisés lors de tentative d'autolyse. Quarante-cinq à 70 % des patients commettant un acte suicidaire sont des individus en dépression qui utilisent les médicaments qui leur sont normalement prescrits pour aboutir à leur fin d'autolyse. Chaque année, la mort par intoxication massive aux antidépresseurs représenterait 0,005 % des décès observés chez les patients traités par ces substances (Marty *et al.*, 2000; Mégarbane *et al.*, 2003).

Des manifestations indésirables peuvent survenir chez un patient ne recevant qu'un antidépresseur et administré à la dose recom-

¹ Candidate spécialiste en Biologie Clinique, Service de Toxicologie (Bât. B35, Tour 2, Etage 5, Porte 62), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Avenue de l'Hôpital, I, 4000 Liège.

² Professeur, Docteur, Chef du service de Toxicologie (Bât. B35, Bloc central +3, Porte 166), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Avenue de l'Hôpital, I, 4000 Liège.

Tableau I

Affinité et spécificité des antidépresseurs pour les transporteurs et récepteurs des neurotransmetteurs (Wille et al., 2008)

	Transporteurs de neurotransmetteurs*			Récepteurs de neurotransmetteurs*				
	NA*	5-OH-T	DA	H 1	MA	α1-A	α2-A	5-OH-T
TCA et apparentés								
Amitriptyline	+++	++++	+	+++++	+++	+++		++
Bupropion	++		+++					
Clomipramine	+++	++++	+	+++	+++	+++		
Dosulépine	++++	++++						
Doxépine	+++	+++		+++++	++	+++		
Duloxétine	+++	++++	+	+	+			
Imipramine	+++	++++	+	++++	++	++		
Maprotiline	++++				+			
Miansérine							++++	++++
Mirtazapine			+	+			++++	++++
Nortriptyline	++++							
Réboxétine	++++	+			+	+		
Trazodone		++++		+		+++		++++
Trimipramine			++		++	++		++
Venlafaxine	++	++++	+					
IMAO								
Moclobémide								
Phénelzine								
ISRS								
Citalopram		++++		+		+		
Fluoxétine	+	++++		+	+	+		+
Fluvoxamine	+	++++				+		
Paroxétine	+	++++	+		++			
Sertraline	+	++++	++		+	+		

* NA (noradrénaline), 5-OH-T (5-hydroxytryptamine), DA (dopamine), H 1 (récepteur histaminique 1), MA (récepteur muscarinique à l'acétylcholine), 1-A (récepteur 1-adrénergique), 2-A (récepteur 2-adrénergique), + + + + + (affinité la plus forte), + (affinité la moins forte)

mandée. C'est pourquoi, l'utilisation d'un antidépresseur est souvent problématique notamment parce que le spectre des manifestations indésirables conduit fréquemment le Clinicien à utiliser des posologies trop faibles (Charlier *et al.*, 1999). Par ailleurs, leur prescription est également rendue difficile parce que les antidépresseurs des nouvelles générations diffèrent, non seulement par la nature et la gravité de leurs manifestations indésirables, mais aussi par les doses thérapeutiques recommandées allant de 20 mg/j à 600 mg/j, justifiant la large variabilité des concentrations sériques associées à l'effet pharmacologique (Tableau II). Si l'on ajoute que l'activité pharmacologique d'un antidépresseur varie largement d'un individu à l'autre pour une même concentration sérique, dépendant par ailleurs de nombreux paramètres pharmacocinétiques (Charlier *et al.*, 1999), on comprend la difficulté de proposer un traitement adéquat par antidépresseur (efficacité maximale, toxicité minimale). Pour produire un effet thérapeutique, le médicament doit être présent sur ses sites d'action à une concentration appropriée, non seulement fonction de la dose administrée, mais aussi des paramètres pharmacocinétiques tels le taux d'absorption du médicament, la distribution dans l'organ-

me, la biotransformation et l'élimination. Ces facteurs pharmacocinétiques peuvent varier considérablement en raison de critères comme le sexe, l'âge, l'ethnie, les habitudes alimentaires ou tabagiques, ou encore les caractères génétiques majoritairement liés à la métabolisation des médicaments et exprimés par le phénotype pharmacocinétique qu'il convient d'évaluer le plus souvent possible (Hiemke, 2008). Plus simplement, la compliance du patient joue également un rôle déterminant en conditionnant la quantité de médicament arrivant à son site d'action. Par conséquent, la concentration sanguine d'un antidépresseur administré peut, pour une même quantité administrée, varier selon les individus d'un facteur 4 à 10, voire davantage (Bengtsson, 2004 ; Hiemke, 2008 ; Reis *et al.*, 2009). Dans ces conditions, un risque d'efficacité insuffisante ou d'inefficacité du traitement antidépresseur est facilement compréhensible. On estime à plus de 20 % les patients dépressifs ne répondant pas à leur traitement (Charlier *et al.*, 2000 ; Fava *et al.*, 1996), ce qui ne surprend pas si l'on sait que la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle justifie que 30 à 50 % des patients sous antidépresseurs à la dose recommandée sont en sous- ou sur-dosage (Pfuhlmann *et al.*, 2007).

Tableau II

Concentrations plasmatiques d'antidépresseurs relatives à la dose administrée (Baumann et al., 2004).

	Métabolite actif (ou métabolite recommandé pour le STP)	Dose (mg/j)	Concentration plasmatique à l'état d'équilibre (steady-state)*	
			Molécule mère (ng/mL)	Métabolite (ng/mL)
TCA et apparentés				
Amitriptyline	nortriptyline	150	102 ± 59	85 ± 60
Clomipramine	déméthylclomipramine	100 i.v.	122 ± 73	145 ± 118
Doxépine	-	143 ± 30	89 ± 75	
Imipramine	desimipramine	225	(6 - 268)**	(18 - 496)**
Maprotiline	(déméthylmaprotiline)	236 ± 32	202 ± 134	
Miansérine	déméthylmiansérine	30	22	9
Mirtazapine	(déméthylmirtazapine)	15	7,3 ± 3,2	
Nortriptyline	-	150	141 ± 48	
Réboxétine	-	4	50 ± 20	
Trazodone	m-CPP	150	624	65
Trimipramine	déméthyltrimipramine	200	277 ± 67	169 ± 51
Venlafaxine	O-déméthylvenlafaxine	300	155 ± 109	249 ± 121
IMAO				
Moclobémide	-	100 t.i.d.	216 ± 55	
ISRS				
Citalopram	déméthylcitalopram	40	86 ± 38	35 ± 11
Fluoxétine	norfluoxétine	20	97 ± 51	128 ± 49
Fluvoxamine	-	200	162 ± 144	
Paroxétine	-	30	36,3	
Sertraline	(norsertaline)	50	12 ± 8	

* Moyenne arithmétique ± écart-type.

** Ranges

Aussi, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) constitue-t-il un outil d'ajustement de la posologie, permettant d'optimiser la pharmacothérapie en tenant compte des caractéristiques de chaque patient (Hiemke, 2008 ; Laux *et al.*, 2007 ; Mann *et al.*, 2006 ; Pfuhmann *et al.*, 2007).

Le premier rapport sur la relation entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique de la nortriptyline (Asberg *et al.*, 1971) est considéré comme la base du STP en psychiatrie (Laux *et al.*, 2007 ; Reis *et al.*, 2009). Depuis lors, le STP de nombreux autres médicaments a été introduit en psychiatrie. En 2004, l'AGNP (*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*), groupe interdisciplinaire d'experts internationaux comprenant chimistes, biochimistes, pharmacologues et psychiatres, ont élaboré un ensemble de recommandations au service des psychiatres et des laboratoires, basées sur le STP des médicaments psychotropes (Baumann *et al.*, 2004). En 2005, le même groupe a complété les premières directives spécifiques au STP des antidépresseurs (Baumann *et al.*, 2005). Par la suite, d'autres travaux intéressants ont été publiés. Notamment, Wille *et coll.* ont apporté des informations relatives à l'interprétation et à l'utilité du STP de 15 médicaments antidépresseurs choisis en fonction de leur fréquence d'utilisation dans les 7 pays les plus consommateurs (Japon, Etats-Unis, France, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Allemagne) (Wille *et al.*, 2008).

Importance de la relation entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique

Chez l'animal, on a démontré que les concentrations plasmatiques des antidépresseurs sont corrélées nettement aux concentrations cérébrales (en relation directe avec la réponse clinique), et beaucoup moins avec la dose, prédicteur faible et parfois trompeur de la réponse au traitement. Les concentrations plasmatiques des médicaments psychoactifs constituent donc un moyen intéressant de prédire la concentration du médicament au site effecteur (Hiemke, 2008 ; Reis *et al.*, 2009).

Les antidépresseurs sont hétérogènes sur base de leur structure chimique et de leur mode d'action pharmacologique. Les ATC ont un index thérapeutique étroit avec des risques élevés de manifestations indésirables, parfois graves, et une relation bien établie entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique. Les antidépresseurs autres que les ATC présentent un index thérapeutique large, mais une relation non clairement établie entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique (Baumann *et al.*, 2004 ; Wille *et al.*, 2008). Pour ces raisons, alors que le STP des ATC permettra de reconnaître et d'éviter les intoxications aiguës et sera utilisé pour contrôler la justesse de la posologie utilisée, le STP des

« nouveaux » antidépresseurs sera surtout utile à la surveillance des groupes de patients aux données pharmacocinétiques modifiées (personnes âgées, insuffisants hépatiques ou rénaux, patients polymédiqués, etc.) ainsi qu'à établir la compliance du patient (Baumann *et al.*, 2004 ; Wille *et al.*, 2008). Toutefois, même si la relation concentration plasmatique – activité pharmacologique n'est pas formellement établie pour les antidépresseurs des nouvelles générations, leur STP est une procédure intéressante car il permet d'utiliser les doses efficaces minimales (Baumann *et al.*, 2004 ; Laux *et al.*, 2007 ; Lundmark *et al.*, 2000a).

Informations utiles déduites du STP

Si l'administration de l'antidépresseur n'est pas suivie (après le temps nécessaire) d'une amélioration de l'état clinique, le STP peut permettre d'en comprendre la raison (Baumann *et al.*, 2004 ; Hiemke, 2008) :

- la concentration plasmatique du médicament est insuffisante parce que la substance subit un métabolisme excessif. Pour une dose habituelle, l'efficacité clinique est trop faible ;
- le taux plasmatique de l'antidépresseur est supérieur à l'intervalle thérapeutique (en cas par exemple de métabolisme ralenti), ce qui explique l'apparition de manifestations indésirables et peut justifier la non-compliance du patient et donc l'inefficacité du traitement ;
- la biodisponibilité de l'antidépresseur est modifiée en raison d'interactions médicamenteuses.

Polymorphisme de métabolisation et de transport

Des polymorphismes génétiques des cytochromes P450 (CYP), enzymes impliqués dans la phase I du métabolisme des médicaments, jouent en effet un rôle important dans la variabilité pharmacocinétique et l'efficacité clinique des antidépresseurs (Gex-Fabry *et al.*, 2009 ; Laux *et al.*, 2007). Chez un patient possédant un CYP avec une activité enzymatique faible (« métaboliseur lent »), la concentration plasmatique du médicament insuffisamment métabolisé sera trop élevée et des effets indésirables pourront survenir. Chez un patient possédant un CYP avec une activité enzymatique anormalement élevée (« métaboliseur rapide »), un manque d'efficacité clinique sera observé en raison de niveaux plasmatiques infra-thérapeutiques. Un exemple de métabolisation très ralentie d'un antidépresseur a été décrit dès 1981 grâce à l'association du STP et de tests pharmacogénétiques. Le cas étudié concernait une patiente avec un déficit génétique du CYP2D6, présentant des concentrations plasmatiques anormalement élevées de nortriptyline et souffrant d'effets indésirables sévères (Bertilsson *et al.*, 1981 ; Goodnick, 1994 ; Laux *et al.*, 2007). Chez un métaboliseur ultra-rapide ou lent traité par clomipramine, paroxétine ou venlafaxine, la dose usuelle peut être augmentée ou diminuée de 30 à 50 %, respectivement (Gex-Fabry *et al.*, 2009). Parmi les

polymorphismes des CYP, les plus importants pour les antidépresseurs sont ceux des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 (De Leon *et al.*, 2006 ; Gex-Fabry *et al.*, 2009 ; Kirchheiner *et al.*, 2001). Un à 10 % de la population d'origine caucasienne (ces pourcentages variant en fonction de l'origine ethnique) sont des métaboliseurs ultra-rapides, et 5 à 10 % des métaboliseurs lents, impliquant le CYP2D6, (Gex-Fabry *et al.*, 2009 ; Hortsmann *et al.*, 2009).

Le polymorphisme des transporteurs responsables du transport des antidépresseurs vers leur site d'action, par exemple la glycoprotéine P (P-gp), intervient aussi dans la réponse clinique d'un individu à un antidépresseur. La P-gp est codée par le gène *ABCB1* (nommé historiquement *MDR1*), qui présente plus de 50 polymorphismes. Outre son rôle au niveau de l'absorption gastro-intestinale, elle tend à limiter le passage de la barrière hémato-encéphalique à de nombreux médicaments. Plusieurs antidépresseurs sont substrats et/ou inhibiteurs de cette protéine et les études chez l'animal montrent une augmentation significative de l'exposition centrale en l'absence de P-gp fonctionnelle. L'influence de ce facteur sur les antidépresseurs nécessite cependant des études supplémentaires afin de déterminer son importance vis-à-vis de la clinique (Hortsmann *et al.*, 2009 ; Linnet *et al.*, 2008).

Mise en évidence d'interactions médicamenteuses

Si le STP est devenu un outil indispensable à l'optimisation des traitements pharmacologiques antidépresseurs pour apporter une réponse à la variabilité interindividuelle de la relation dose-réponse, il peut également servir au dépistage des interactions médicamenteuses et de la non-compliance assez fréquente en psychiatrie (Baumann *et al.*, 2004 ; Charlier *et al.*, 2000 ; Choong *et al.*, 2011). Quelle que soit la classe pharmacologique de l'antidépresseur, des interactions médicamenteuses susceptibles notamment d'engendrer des manifestations indésirables peuvent apparaître lors d'une administration simultanée de plusieurs médicaments, antidépresseurs ou non. Beaucoup de ces interactions résultent de l'inhibition ou de l'induction des cytochromes P450 par d'autres médicaments associés au traitement (Tableau III).

Intérêts annexes du STP

Le contrôle thérapeutique est également adapté à la mise en place du sevrage d'un médicament antidépresseur à longue demi-vie biologique, par exemple la fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine. Pour remplacer la fluoxétine par un autre antidépresseur, il conviendra de respecter une période de sevrage suffisamment longue afin d'éviter certaines interactions. Cette adaptation du traitement antidépresseur se fera sur base du dosage plasmatique du médicament concerné par le sevrage (Wille *et al.*, 2008).

Le STP permet enfin d'améliorer significativement la pharmacoeconomie (Lundmark *et al.*, 2000b).

Tableau III

Les antidépresseurs sont à la fois des substrats et des inhibiteurs de cytochromes P450 (Wille et al., 2008).

	INHIBITEUR des cytochromes P450 suivants :	SUBSTRAT des cytochromes P450 suivants :
TCA et apparentés		
Amitriptyline		2D6, 2C19, 2C9, 1A2, 3A4
Bupropion	2D6	2D6
Clomipramine		2C19, 3A4, 2D6
Doxépine		2D6, 2C19, 2C9, 1A2
Duloxétine		1A2, 2D6
Imipramine		2D6, 2C19, 1A2, 3A4
Maprotiline		2D6, 1A2
Miansérine		1A2, 2D6, 3A4
Mirtazapine		1A2, 2D6, 3A5
Nortriptyline		2D6, 3A4
Réboxétine	2D6, 3A4	3A4
Trazodone	2D6, 1A2, 3A4	
Venlafaxine	2D6	2D6, 3A4
IMAO		
Moclobémide	2C9, 2D6, 1A2	
ISRS		
Citalopram	2D6, 2C19, 1A2	2C19, 2D6, 3A4
Fluoxétine	2D6, 2C9/19, 3A4	2D6, 2C
Fluvoxamine	1A2, 2C19, 3A4, 2C9	1A2, 2D6
Paroxétine	2D6	2D6
Sertraline	2D6, 2C, 3A4, 1A2	2D6, 2C9, 2C19, 3A4

- Si le patient ne répond pas au traitement en raison d'une biodisponibilité insuffisante, on peut rapidement augmenter la posologie pour aboutir aux concentrations thérapeutiques adéquates. Cette adaptation posologique peut se faire rapidement et en limitant le temps de réactivité permettant de gagner plusieurs semaines par rapport à la situation où on ne dispose pas de STP. On a montré que des patients traités par nortriptyline sont hospitalisés moins longtemps et reprennent leur activité professionnelle plus rapidement si la posologie qui leur est administrée est adaptée au moyen du STP, plutôt que s'ils sont empiriquement dosés (Simmons *et al.*, 1985).
- La réduction des manifestations indésirables observées chez les patients recevant des ATC résultant d'un contrôle strict de la biodisponibilité permet de réaliser des économies sur les soins de santé correspondant à la prise en charge des pathologies induites par le traitement (Preskorn *et al.*, 1991).

Dosage des antidépresseurs en pratique

En pratique, le laboratoire de Toxicologie peut utiliser différentes méthodes d'analyse pour effectuer le dosage des antidépresseurs. Certaines méthodes, dites « immunolo-

giques », ont l'avantage d'être rapides et faciles à réaliser, mais sont limitées au dosage des ATC et fournissent seulement une information semi-quantitative. Basées sur l'interaction d'un anticorps dirigé contre la structure tricyclique du médicament faisant office d'antigène, ces méthodes ne sont pas spécifiques d'un seul antidépresseur mais plutôt de la classe pharmacologique des ATC. Ne possédant pas la même structure chimique, les antidépresseurs de nouvelle génération ne sont pas reconnus par les anticorps utilisés. Dans le cadre du STP, cette méthode immunologique de dépistage rapide n'a pas d'intérêt puisque les composés analysés sont connus et doivent être quantifiés (Wille *et al.*, 2008). La méthode de référence à utiliser pour le dosage des antidépresseurs est la séparation par chromatographie liquide ou gazeuse (HPLC ou GC) associée à une détection appropriée de la molécule d'intérêt dans le sang (Charlier *et al.*, 1999). Quelle que soit la méthode chromatographique utilisée, elle nécessite toujours au préalable une étape d'extraction de l'échantillon biologique, ce qui rend cette méthode de dosage plus longue et plus complexe que les dosages immunologiques précédemment cités, mais les résultats obtenus sont parfaitement fiables, tant sur le plan de la spécificité que sur celui de la sensibilité (Bengtsson *et al.*, 2004; Hiemke, 2008).

En conclusion, les indications du STP sont pertinentes pour tous les médicaments, avec ou sans intervalle thérapeutique validé. Si ces intervalles sont manquants, les valeurs cibles pourraient être les concentrations plasmatiques normalement observées aux doses habituelles et thérapeutiques du médicament (Baumann *et al.*, 2004 ; Charlier *et al.*, 2000 ; Reis *et al.*, 2009).

Résumé

Le dosage des antidépresseurs dans le sang peut être très utile en cas de surdosage, mais aussi afin d'adapter la concentration du médicament en fonction du métabolisme des patients traités. Il est admis que lors d'une intoxication aiguë, un dosage sanguin est utile pour identifier l'antidépresseur responsable de l'intoxication et évaluer sa gravité. La présence simultanée d'autres médicaments, d'alcool ou de stupéfiants est à prendre en compte dans la prise en charge du patient. Mais, même en dehors du contexte aigu, la détermination de la concentration sanguine des antidépresseurs durant une thérapie a prouvé son efficacité pour optimiser le traitement le plus rapidement possible et au plus juste coût. En effet, la concentration sanguine des antidépresseurs est l'objet d'une grande variabilité interindividuelle parfois responsable d'inefficacité thérapeutique, voire d'effets indésirables chez des patients pourtant traités avec des doses thérapeutiquement recommandées. Cette variabilité peut s'expliquer par des facteurs physiologiques (sexe, âge, insuffisance hépatique, etc.) ou environnementaux (tabagisme, interactions médicamenteuses), mais aussi par des facteurs génétiques (polymorphismes des enzymes du métabolisme et des transporteurs vers le site d'action) ou encore par un manque de compliance du patient. La surveillance de la concentration sanguine des antidépresseurs est la réponse à toutes ces questions.

Mots-clés : Antidépresseurs - Dosage - Suivi thérapeutique pharmacologique - Intoxication.

Samenvatting

De dosering van antidepressiva in het bloed kan zeer nuttig zijn in geval van overdosering, maar ook voor de aanpassing van de concentratie van de geneeskunde volgens de metabolisatie van de behandelde patiënten. Het is toegestaan dat tijdens een acute vergiftiging, een bloed dosering is nuttig om het antidepressivum verantwoordelijk voor de vergiftiging te bepalen en de ernst ervan te schatten. De gelijktijdige aanwezigheid van andere medicijnen, alcohol of verdovende middelen moet rekening worden gehouden in de zorg van de patiënt. Maar zelfs buiten de acute context, de bepaling van het bloed concentratie van antidepressiva tijdens een therapie heft zijn efficiëntie bewezen om de behandeling zo snel als mogelijk te optimaliseren en tegen de juiste prijs. Inderdaad, het bloed concentratie van antidepressiva is de doelstelling van een grote interpersoonlijke variabiliteit soms verantwoordelijk voor therapeutische ondoeltreffendheid zelfs op ongewenste effecten op patiënten toch beschouwd met aanbevolen therapeutische doses. Deze variatie kan worden begrijpelijk bij fysiologische factoren (geslacht, leeftijd, hepatische arbeidsongeschiktheid, enz.), .. of milieu (verslaving aan roken, medicinale interactie), maar ook door genetische factoren (polymorphismen van de enzymen in het stofwisselingsproces en de carriers jegens de site van actie) of nog door een gebrek aan therapietrouw van de patiënt. Het toezicht van het bloed concentratie van antidepressiva is het antwoord op al deze vragen.

Références

- Asberg M., Crönholm B., Sjöqvist F., Tuck D.** Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J*, 3(5770): 331-334 (1971).
- Baumann P., Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H.J., Laux G., Müller-Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zernig G.** The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: TDM in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 37(6): 243-265 (2004).
- Baumann P., Ulrich S., Eckermann G., Gerlach M., Kuss H.J., Laux G., Müller-Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zernig G., Hiemke C.** The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: focus on therapeutic drug monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*, 7(3): 231-247 (2005).
- Bengtsson F.** Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs. TDM "Nouveau". *Ther Drug Monit*, 26(2): 145-151 (2004).
- Bertilsson L., Mellström B., Sjöqvist F., Mårtensson B., Asberg M.** Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet*, 1(8219): 560-561 (1981).
- Charlier C., Anseau M., Pinto E., Andrien F., Plomteux G.** Le contrôle thérapeutique des médicaments antidépresseurs. *Annales de Biologie Clinique*, 57(4): 463-468 (1999).
- Charlier C., Pinto E., Anseau M., Plomteux G.** Relationship between clinical effects, serum drug concentration, and concurrent drug interactions in depressed patients treated with citalopram, fluoxetine, clomipramine, paroxetine or venlafaxine. *Hum Psychopharmacol.*, 15(6): 453-459 (2000).
- Choong E., Rudaz S., Kottelat A., Haldemann S., Guillaume D., Veuthey J.L., Eap C.B.** Quantification of 4 antidepressants and a metabolite by LC-MS for therapeutic drug monitoring. *Journal of Chromatography B*, 879(19): 1544-1550 (2011).
- De Leon J., Armstrong S.C., Cozza K.L.** Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*, 47(1): 75-85 (2006).
- Fava M., Davidson K.G.** Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiat Clin N Am*, 19(2): 179-200 (1996).
- Gex-Fabry M., Bertschy G., Ferrero F., Kosel M.** Actualités pharmacocinétiques et pharmacogénétiques des antidépresseurs. *Rev Med Suisse*, 5: 1808-1813 (2009).
- Goodnick P.J.** Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin Pharmacokinet*, 27(4): 307-330 (1994).
- Goullé J.P., Lacroix C.** Les antidépresseurs de la performance. *Annales de toxicologie analytique*, 12(1) : 30-35 (2000).
- Hiemke C.** Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 (Suppl 1): 21-27 (2008).
- Horstmann S., Binder E.B.** Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 124(1): 57-73 (2009).
- Kirchheiner J., Brösen K., Dahl M.L., Gram L.F., Kasper S., Roots I., Sjöqvist F., Spina E., Brockmüller J.** CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand*, 104(3): 73-192 (2001).
- Laux G., Baumann P., Hiemke C.** Therapeutic drug monitoring of antidepressants – clinical aspects. *J Neural Transm Suppl*, (72): 261-267 (2007).
- Linnert K., Ejsing T.B.** A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(3): 157-169 (2008).

- Lundmark J., Reis M., Bengtsson F.** Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit*, 22(4): 446-454 (2000).
- Lundmark J., Bengtsson F., Nordin C., Reis M., Wälinder J.** Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*, 101(5): 354-359 (2000).
- Mann K., Hiemke C., Schmidt L.G., Bates D.W.** Appropriateness of Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants in Routine Psychiatric Inpatient Care. *Ther Drug Monit*, 28(1): 83-88 (2006).
- Marty H., Hoizey G., Lamiable D., Vistelle R.** Intoxications aiguës par les antidépresseurs. *Revue Française des Laboratoires*, 2000(322): 53-59 (2000).
- Mégarbane B., Delahaye A.** Intoxication aiguë par les antidépresseurs tricycliques. *Encyclopédie Orphanet* (2003). [www.orpha.net/data/patho/FR/fr-ATC.pdf]
- Pfuhmann B., Gerlach M., Burger R., Gonska S., Unterecker S., Jabs B., Riederer P., Deckert J.** Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. *J Neural Transm Suppl*, (72): 287-296 (2007).
- Power B.M., Hackett L.P., Dusci L.J., Ilett K.F.** Antidepressant toxicity and the need for identification and concentration monitoring in overdose. *Clin Pharmacokinet*, 29(3): 154-171 (1995).
- Preskorn S.H., Fast GA.** Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry*, 52: 23-33 (1991).
- Reis M., Aamo T., Spigset O., Ahlner J.** Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting : Compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit*, 31 (1): 42-56 (2009).
- Simmons S.A., Perry P.J., Rickert E.D., Browne J.L.** Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed in patients. *J Affect Disord*, 8(1): 47-53 (1985).
- Tracqui A., Ludes B.** Médicaments psychotropes, in : Kintz P ed, Toxicologie et Pharmacologie médico-légales, Elsevier Option Bio ed, 1998, 232-274.
- Wille S., Cooreman S.G., Neels H.M., Lambert W.E.** Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 45(1): 25-89 (2008).
- World health organization, http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/, Novembre 2011.

Auteur correspondant :

Pr. Corinne Charlier
Service de Toxicologie
CHU Sart Tilman
B-4000 Liège

LIVRE à Découvrir...

Une histoire des plaisirs humains Désirs et contraintes

Charles Kornreich

Le plaisir humain peut être comparé à Janus, le dieu à double face. C'est un ami parce qu'il a été façonné par la sélection naturelle pour nous guider vers ce qui est utile pour notre survie : se nourrir, avoir des relations sexuelles, coopérer, entrer en compétition, élever des enfants. C'est un ennemi, car notre succès en tant qu'espèce nous a permis de créer des super-récompenses dans des quantités et des conditions d'accessibilité qui rendent leur maîtrise difficile, ce qui entraîne excès et addiction.

De fait, l'évolution nous a joué un sacré tour : elle nous a fourni les ingrédients nécessaires pour modeler notre environnement, le faire à notre mesure, diversifier nos sources de plaisir et les maximiser pour les faire correspondre au mieux à nos structures cérébrales.

Elle ne nous a, par contre, pas équipés pour faire face à des choix et à des équilibres de plus en plus complexes : choisir entre les nombreuses sollicitations possibles, entre récompenses immédiates et récompenses futures, entre le statut et l'affiliation, entre la compétition et la coopération, entre les besoins individuels et les besoins collectifs entre les plaisirs de notre génération et ceux des générations futures.

Nous sommes un peu comme l'apprenti sorcier popularisé par Disney : nous avons reçu la magie mais pas la maîtrise des balais magiques une fois qu'ils sont en mouvement.

Le mode d'emploi n'était pas fourni, ou s'il l'était, il s'est, comme souvent avec les nouveaux appareils, révélé incompréhensible et lacunaire.

Comment en sommes-nous arrivés là ? La mise en place de grosses capacités cognitives par la sélection naturelle, l'invention de l'agriculture, les voyages transocéaniques, la révolution industrielle, et la mondialisation des échanges ont étendu considérablement les sources de plaisirs potentiels ainsi que leurs intensités.

La diversification des plaisirs est à l'origine d'une compétition entre ceux-ci et d'une sensation de manque de temps. L'intensité des stimulations est, pour sa part, source de compulsion et d'addiction.

En partant des origines à nos jours, l'évolution des désirs et satisfactions offerts par la nourriture, la sexualité, l'éducation des enfants, la coopération, la compétition, l'affiliation et les drogues illustre bien notre histoire... entre désirs et contraintes.

**«Une histoire des plaisirs humains.
Désirs et contraintes»**

Ch. Kornreich

(L'Harmattan, Paris, 2011)

Approche éthique de situations d'exceptions en psychiatrie

1. Les tueurs en série

Dr. S. Leistedt, Erasme ULB.
(discutant Dr. X. Bongaerts Mons)

Après avoir évoqué le peu de spécificité clinique de ces récidivistes du crime particulièrement violent, d'être confrontés à l'impossibilité d'apprendre, le conférencier brossera d'abord un **historique** évoquant Locuste, Gilles de Rais, Jack l'éventreur toujours inconnu, le Vampire de Düsseldorf ou encore le Dr. Petiot. L'intérêt du public pour ces tueurs va toujours en grandissant depuis des films comme le « Le silence des agneaux ».

L'épidémiologie est très mal connue et peu documentée sinon aux USA, mais en Belgique on se souviendra du « dépeceur de Mons ».

Sur le plan étiologique, si le gène codant la monoamine oxydase-A semble déficient mais traduire seulement la capacité aux comportements violents, l'élévation des taux de testostérone est parfois évoquée aussi. La psychopathie, mode de fonctionnement à ne pas confondre avec la personnalité antisociale, se traduit surtout, comme l'a montré Hare, par l'arrogance de ces sujets, leur manque d'empathie et leur déficience affective ainsi que leur impulsivité. Quoiqu'on en pense, leur activité fantasmatique est élaborée et bien entendu violente. Quant aux rôles parentaux, on retiendra qu'ils ont fait l'objet six fois plus souvent que dans la population générale d'abus sexuels ou de faits de négligence grave.

Dans le profil de ces tueurs en série, on retiendra qu'il s'agit habituellement d'hommes, au quotient intellectuel normal mais qui ont rencontré des difficultés scolaires et souvent des antécédents de traumatismes crâniens. 80 à 85% sont des psychopathes sadiques sexuels chez qui on se demande si le meurtre est une compulsion voire une addiction. La plupart sont très organisés et même intégrés socialement tandis que ceux qui sont plutôt désorganisés sur la scène de crime sont plus souvent des psychotiques. Le caractère d'escalade dans la carrière criminelle fut soulignée dans le cas Fourniret, organisé, obsessionnel et contrôlant.

Se pose enfin, devant l'impuissance **thérapeutique**, la question de la détection précoce des futurs psychopathes et de voir si on ne peut agir avant l'âge de 15 ans. La piste génétique et le repérage de la triade énurésie, sadisme sur les animaux et pyromanie dans le jeune âge, sont suivis.

Que dire enfin de la psychopathie « sociale » de certains hommes politiques, menteurs et fourbes ?

2. Satyriasis, nymphomanie, dépendance sexuelle, hypersexualité ou...quoi ? Mme I. Toussaint, anthropologue et sexologue ULg.

Doctorante, l'oratrice nous fait part de ses recherches dans ce domaine à partir de multiples récits de vie, collationnés au fil des mois à partir de consultations sexologiques en augmentation pour ces problèmes ces dernières années.

Si rien n'est évoqué en ce sens dans l'actuel **DSM**, la future version V le prendra sans doute en compte. **Les modèles explicatifs** de ces « paraphilia related disorders » évoquent ici l'addiction ou la compulsion où la répétition de l'acte sexuel tend à enlever les pensées obsédantes et à diminuer l'angoisse. Bien entendu la frontière du normal et du pathologique n'est pas simple à déterminer quand on remarque la pression normative de la société et que des auteurs comme Kafka mettent la barre à 7 orgasmes par semaine. Cliniquement sont évoqués aussi les masturbations compulsives, le cybersexe et la pornographie, tout comme l'addiction au téléphone rose ou les relations sexuelles sans lendemain : soit une dépendance comme une autre... Devant une évolution des mœurs, l'émergence d'un concept où l'addiction est un « fourre-tout » n'étonnera pas, dès lors que la médicalisation d'un comportement a tendance à le rendre plus acceptable par la société mais en fait un problème de santé publique. Faut-il voir en DSK ou Tiger Woods, des malades qui s'ignorent quand d'autres souffrent de leur addiction qui va les amener à fréquenter des groupes d'entraide, se lancer dans une **thérapie** cognitivo-comportementale, recourir aux SSRI, aux anti-androgènes, à la naltrexone ou au topiramate, quand ils ne devront peut-être s'adonner à la spiritualité ou à la religion.

A la croisée du social, du culturel et du médical, l'intégration du « désordre » dans le DSM va modifier le vécu et la prise en charge du sujet.

3. Transsexualisme : la métamorphose impensable

Mr. F. Burdot, Psychologue ULg
(discutante : Dr. V. Corman,
endocrinologue)

Un **survol historique** nous rappelle qu'Esquirol fut le premier à décrire ce besoin d'être assimilé à l'autre sexe qu'il considérait comme une aliénation tandis que Kraft-Ebing n'y voyait aucun signe de folie mais de perversité.

La première **codification de l'hormono-chirurgie** revient à Homburger en 1952 avec le cas Jürgenssen qui défrayera les médias aux USA tandis que la codification des critères d'évaluation revient à Harry Benjamin en 1953 et sont toujours d'actualité. La conviction inébranlable de ces personnes d'appartenir au sexe opposé avec la revendication, pour ce faire, de recourir à la chirurgie pose la question de savoir si un transsexuel opéré est toujours un transsexuel dès lors que son génotype n'a pas changé. D'un **concept** de « sexe erreur à sexe corrigé », furent évoquées tant la perversion de certains fétichistes que la dysphorie de genre ou encore l'ironie des « drag queen » homosexuels. Sur le plan **épidémiologique**, des taux de 1 à 10/100.000, sont évoqués selon que la société est plus permissive et tolérante. La sex-ratio semble être de 3 hommes pour une femme. Si rien de bien spécifique n'a été mis en évidence sur le plan biologique quant à **l'origine du trouble**, la genèse psychologique a fait l'objet de multiples spéculations : s'agit-il de borderlines au faux self ou de personnalités à noyau psychotique comme le laisse penser l'étude des Rorschach de ces sujets par Ch. Morfont. Quoiqu'il en soit, leur **prise en charge** ramène toujours aux standards de Benjamin, excluant les psychotiques délirants, les buts pervers manipulateurs à visée parfois de prostitution, confrontant les sujets au regard social par le « real life test » avant de les soumettre à une hormonothérapie bien entendu inefficace sur l'ossature et avant d'entreprendre, souvent un an plus tard, l'approche chirurgicale. Pour conclure, ne doit-on craindre que l'offre sociale ne suscite la demande ?

4. Le syndrome d'Asperger chez l'adulte

Dr. B. Gillain (Ottignies)
(discutante : prof. A. Wintgens UCL)

L'orateur évoqua d'abord **l'histoire** du Dr. Asperger à Vienne qui décrivit le premier, au travers de vignettes cliniques, ce syndrome qui n'apparaît seulement dans le DSM qu'à sa version IV. A sa suite, Grindberg en décrit la **symptomatologie** de manière plus rationnelle en insistant sur l'incapacité sociale, l'égoïsme extrême de ces personnes ne comprenant pas les codes sociaux, dont les intérêts sont limités, qui ont une mémoire « par cœur », des routines compulsives, une bizarrerie du langage et du discours, une expression faciale réduite. Peu d'études permettent d'en estimer la **prévalence** avec une estimation de 26/100.000, un sex-ratio de 6 hommes pour une femme, tandis qu'on estime qu'ils représenteraient 5 % des consultations de pédopsychiatrie. Sur le plan de la **comorbidité** sont évoqués les ADHD, les rêveurs éveillés, les tics de « Gilles de la Tourette », la dépression avec des discours fascinés par la mort, l'« à quoi bon » de certains, aux idées suicidaires, détachés émotionnellement. Plus que les abus de substances, les dipsomanies sont remarquées et les troubles du comportement alimentaire sont la règle (routine). Tout ceci entraîne des problèmes associés comme les difficultés scolaires et d'apprentissage, les troubles de la perception et, en particulier, la prosopagnosie, le contrôle moteur difficile chez ces patients « gauches ». Le diagnostic différentiel se pose vis-à-vis des troubles de la personnalité schizoïde ou schizotypique, les troubles obsessionnels compulsifs et les personnalités antisociales. Environ la moitié d'entre eux seront des inadaptés sociaux mais certains développeront des habiletés spécifiques : des personnalités telles que Wittgenstein ou Einstein étaient peut-être des syndromes d'Asperger !

L'origine du trouble n'est pas connue, même si on a évoqué des **causes** génétiques ou des traumatismes crâniens périnataux.

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

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

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

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

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

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

Après acceptation, les articles seront renvoyés par courriel aux auteurs en format "pdf" pour dernière lecture et accord.

Ces épreuves devront être renvoyées corrigées par l'auteur dans les plus brefs délais au mail suivant :

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

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

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

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

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

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

Les tableaux et figures comporteront une légende courte et compréhensible sans référence au texte et seront désignés dans le texte par leur numéro en chiffres romains pour les premiers, en chiffres arabes pour les secondes.

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

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

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

Les références des articles et les citations de livres comporteront dans l'ordre : noms et initiales des prénoms des auteurs.

Pour les articles : titre intégral de l'article dans sa langue d'origine, nom du périodique abrégé selon la nomenclature de l'Index Medicus, volume, indication des pages et (année de parution).

Pour les livres : titre de l'ouvrage (souligné), nom de la maison d'édition, année de parution et indication des pages.

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

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

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