

Bienvenue à toutes et à tous dans votre nouvelle spécialité.

Après avoir étudié les différentes pathologies psychiatriques au cours de votre externat le temps est maintenant venu d'approfondir ces connaissances afin d'appréhender les subtilités sémiologiques, cliniques, les aspects épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques des troubles psychiatriques pour devenir un médecin spécialiste. Nous vous proposons dans ce document une liste de lectures recommandées des principaux ouvrages de psychiatrie pouvant être utilisés au cours de l'internat ainsi que différents articles (tous en français) qui vous permettront d'entrer dans le troisième cycle.

Nous espérons que ces lectures vous permettront de pouvoir mieux soigner, comprendre et conseiller vos patients !

Le bureau de l'AESP

Livres de psychiatrie

- Bailly D, Mouren MC. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Masson, 2007.
- Barthelemy C. Bonnet Brihault F. (sous dir.) *L'autisme de l'enfance à l'âge adulte*, Médecine Sciences Publications, 2012.
- Bee H, Boyd D. *Les âges de la vie, psychologie du développement humain*. ERPI 4eme éd.
- Bourgeois M-L, Gay C, Henry C, Masson M. (sous dir.) *Les troubles Bipolaires*. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 2014.
- Clément, Jean-Pierre. (sous dir.) *Psychiatrie de la personne âgée*. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 2010.
- Daléry, Jean, Thierry d'Amato, et Mohamed Saoud. (sous dir.) *Pathologies schizophréniques*. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 2012.
- Delion P. *La consultation avec l'enfant*, Paris, Masson, 1ère édition, 2010.
- Dumas, JE. *Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent*. De Boeck, 2013.
- Duverger P, Chocard A.S, Ninus A, Mallka J, *Psychopathologie en service de pédiatrie: Pédopsychiatrie de liaison*, Paris, Masson, 2011.
- Goudemand M. (sous dir.) *Les états dépressifs*. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 2010
- Golse B. *Le développement affectif et intellectuel de l'enfant*, Paris, Masson, 2008.
- Guelfi, Julien-Daniel. (sous dir.) *Les personnalités pathologiques*. Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, 2013.
- Guelfi JD, Rouillon F. *Manuel de Psychiatrie*. 2ème édition. Elsevier Masson. 2012.
- Hardy-Baylé M.C., Hardy P., Corruble E., Passerieux C., Enseignement de la psychiatrie, 2008, Doin.
- Kaplan, H.I., Sadock B.J., *Manuel de poche de psychiatrie clinique*, 2005, Pradel Editions.
- Lamas C, Shankland R, Nicolas I, Guelfi JD. (sous dir.) *Les troubles du comportement alimentaire*. Elsevier Masson, 2012.
- Prior V, Glaser D. *Comprendre l'attachement et les troubles de l'attachement*. Edition De Boek.
- Shea, Shawn-Christopher. *La conduite de l'entretien psychiatrique : L'art de la compréhension*. Elsevier Masson, 2005.
- Stahl, Stephen-M. *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Édition : 2e édition. Médecine Sciences Publications, 2010.

ARTICLES GENERAUX

Annales Médico-Psychologiques xxx (2014) xxx–xxx

DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

En terre étrangère. Proposition d'une cartographie minimale de la psychiatrie pour l'étudiant en médecine

Stranger in a strange land. A proposition of a minimal cartography of psychiatry for the medical student

Jean-Arthur Micoulaud-Franchi ^{a,*}, Clélia Quilès ^{c,d}

^a Unité de neurophysiologie, psychophysiologie et neurophénoménologie (UNPN), Solaris, pôle de psychiatrie universitaire, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^b Laboratoire de neurosciences cognitives (LNC), UMR CNRS 7291, 31 Aix-Marseille université, site Saint-Charles, 3, place Victor-Hugo, 13331 Marseille cedex 3, France

^c Pôle universitaire de psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, 121, rue de la Béchade, 33076 Bordeaux cedex, France

^d Université Bordeaux Ségalen, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

Résumé

L'étudiant en médecine, apprenant la sémiologie et la nosographie psychiatrique, se retrouve parfois dans la position d'« un émigré en terre étrangère ». L'utilisation hétérogène des références dans la description sémiologique des troubles et des classifications nosographiques s'avère en effet problématique d'un point de vue pédagogique car elle peut porter à confusion pour l'étudiant. Cet article propose une nosographie minimale de la psychiatrie adulte destinée à l'étudiant en médecine. La démarche diagnostique nosologique en psychiatrie sera présentée pour ensuite être adaptée aux principaux troubles psychiatriques de l'adulte. Des fiches synthétiques sous forme d'arbres d'aide à la décision seront proposées.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Abstract

When a medical student is learning psychiatric semiology and nosology, he is sometimes like *a stranger in a strange land*. Heterogeneous use of references in the symptomatic description of the disorder and in the nosographic classifications is problematic from a pedagogical point of view because it can be confusing for the student. This article proposes a minimal nosography of mental disorders in adults for a medical student. Nosological diagnostic approach in psychiatry will be presented to then be adapted to the principal mental disorders in adults. Synthetic support cards with decision trees will be proposed.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Enseignement ; Étudiant ; Médecine ; Nosologie ; Psychiatrie ; Sémiologie

Keywords: Medicine; Nosology; Psychiatry; Semiology; Student; Teaching

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arthur.micoulaud@gmail.com (J.-A. Micoulaud-Franchi).

Elle lui enfanta un fils qu'il appela Guerchôm car, dit-il, je suis un émigré en terre étrangère.

(Exode 2:22)

And she bare him a son, and he called his name Gershom: For he said, I have been a stranger in a strange land.

(Exodus 2:22)

I. INTRODUCTION

L'étudiant en médecine découvrant un polycopié de préparation à l'Examen Classant National (ECN) en psychiatrie reste le plus souvent interloqué et se retrouve d'une certaine façon dans la position d'« un émigré en terre étrangère ». Le repérage sémiologique et nosographique lui reste énigmatique et bien souvent la psychiatrie est considérée comme une discipline difficile à réviser pour les ECN. Comme le soulignent Hardy-Baylé et al. [8], la raison principale est la coexistence dans la plupart de ces polycopiés de fragments de la clinique traditionnelle (historique) et de données plus récentes issues de la clinique nouvelle (correspondant à la littérature scientifique internationale) [9].

La psychiatrie présente une histoire théorique et pratique qui ressurgit inévitablement dans l'enseignement de cette discipline. Si cette richesse théorique et pratique est responsable en partie de l'attrance que peut susciter cette discipline [13,14], elle est également responsable de l'inquiétude des étudiants révisant leurs ECN qui, ne connaissant pas ces aspects historiques, ne parviennent ni à comprendre des concepts similaires parfois décrits avec des vocabulaires différents, ni à synthétiser leurs connaissances. L'utilisation hétérogène des références dans la description sémiologique des troubles et des classifications nosographiques s'avère, d'un point de vue pédagogique, problématique car elle peut porter à confusion. Ainsi, le terme *dissociation* est retrouvé dans les troubles schizophréniques et dans les troubles dissociatifs. Les systèmes nosographiques actuels, en particulier le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* dans sa version IV révisée et traduite en français (ou DSM-IV-TR) présentent l'avantage de fournir un cadre nosologique cohérent et simple, fondé sur un regroupement de signes et de symptômes cliniques [1]. Malgré l'évolution de ce système nosographique, avec la traduction en cours du DSM dans sa version 5 (ou DSM-5) [2], l'étudiant en médecine peut se fonder sur ce cadre nosographique, à condition qu'il comprenne :

- les principes de cette classification nosographique ;
- l'organisation sémiologique syndromique qui sous-tend la liste de critères (qui ne peuvent pas être mémorisés en tant que tels) ;
- le chemin décisionnel pour aboutir à un diagnostic de trouble mental spécifique.

L'étudiant doit comprendre que certaines constellations spécifiques de signes et symptômes permettent dans certaines circonstances de poser des diagnostics de troubles mentaux. Cette approche purement sémiologique et nosographique, qui

nous semble la plus compréhensible lors de la révision des ECN, court le risque de rendre incompréhensibles les aspects phénoménologiques du vécu des patients souffrant de troubles mentaux. C'est le cas de certains livres respectant scrupuleusement le DSM-IV-TR [10]. Cependant, les aspects phénoménologiques soulèvent également des questions pédagogiques spécifiques [20]. L'étudiant sera donc confronté, pendant son stage en unité de psychiatrie, à la distinction qui peut être faite entre nosologie et typologie [23]. La démarche nosologique, inférentielle et analytique, permet la formulation d'énoncés clairs présentant une bonne fidélité inter-juge. C'est la démarche qui semble la plus adaptée pour l'ECN. La démarche typologique, par appréhension de forme, est plus approximative, mais permet une certaine validité de la perception du vécu du patient. C'est la démarche qui semble en jeu au cours d'un entretien clinique qui doit être guidé certes par la démarche diagnostique mais également par la nécessité de la compréhension d'autrui [24]. Ces deux démarches ne sont pas exclusives l'une de l'autre et la nécessité de la compréhension d'autrui ne doit pas être un argument pour un enseignement compliqué de la nosographie psychiatrique [16].

Dans cet article, nous proposons une nosographie minimale de la psychiatrie adulte destinée à l'étudiant en médecine. La démarche diagnostique nosologique en psychiatrie sera présentée pour ensuite être adaptée aux principaux troubles psychiatriques de l'adulte. Des fiches synthétiques sous forme d'arbres d'aide à la décision seront proposées.

2. DE LA SÉMOLOGIE AU TROUBLE MENTAL

2.1. Les domaines de l'examen clinique psychiatrique

Le premier souci sémantique de l'étudiant en médecine concerne l'organisation de la sémiologie psychiatrique. L'analyse sémiologique en psychiatrie consiste en différents « domaines » qui sont parfois appelés « troubles » dans les polycopiés de sémiologie. Il semble préférable d'utiliser le terme d'« altération » ou de « modification » plutôt que de « trouble ». Le terme de « trouble » est alors réservé au diagnostic de « maladie » ou « pathologie » en psychiatrie. Par exemple, un patient souffrant d'un « trouble schizophrénique » peut présenter des « modifications » du cours du discours et de la pensée, mais pas des « troubles » du cours du discours et de la pensée.

En neurologie, les domaines à analyser dépendent de la neuroanatomie. La sensibilité et la motricité peuvent par exemple être abordées par la sémiologie du faisceau pyramidal, du système extrapyramidal et du cervelet. En psychiatrie, les domaines à explorer concernent l'expérience vécue et les conduites du patient. La sémiologie psychiatrique, comparativement au reste de la sémiologie médicale, présente la spécificité de demander au médecin certes une attention au contenu de l'examen mais surtout au déroulement de l'entretien.

Les domaines de l'examen clinique psychiatrique sont : la présentation (avec l'apparence, la mimique, les activités

psychomotrices), le discours et la pensée (avec la dynamique et la forme du discours et de la pensée, le contenu du discours et de la pensée et la distorsion du jugement), la perception (avec les hallucinations intrapsychiques et sensorielles), l'affectivité (avec les émotions et l'humeur), les fonctions instinctuelles (avec le sommeil, alimentation, sexualité, poids), et le comportement (avec le fonctionnement interpersonnel, le contrôle des impulsions, et l'insight, c'est-à-dire la conscience de la maladie, la capacité d'attribuer les expériences mentales inhabituelles à la pathologie, l'adhésion au traitement). Chaque domaine nécessite de connaître un vocabulaire spécifique qui n'est pas l'objet de cet article. Ce vocabulaire est clairement exposé dans [11,26].

2.2. Le recueil sémiologique à l'épreuve du contexte

Le deuxième souci de l'étudiant en médecine est de comprendre la nécessité d'apprendre les données épidémiologiques systématiquement placées en début de chapitre sur un trouble ou une maladie. Le recueil sémiologique se couple en effet toujours au recueil d'informations sur le contexte [10,11], car un signe ou symptôme clinique ne prend une valeur probabiliste en faveur d'un diagnostic que confronté au contexte, c'est-à-dire à des données *a priori*. On retrouve ici une notion de statistiques bayésiennes. Bien que relativement ignorées comparativement aux statistiques fréquentistes, les statistiques bayésiennes sont utilisées fréquemment (et parfois sans le savoir) en médecine pour conduire à une décision diagnostique.

Un signe ou symptôme clinique (ou un signe paraclinique) peut être présent ou absent. Les statistiques fréquentistes permettent de connaître la probabilité d'obtenir le signe ou le symptôme, étant donné une hypothèse portée sur l'existence ou non de la maladie à diagnostiquer. Il s'agit de la sensibilité (probabilité que le signe soit présent quand la maladie est présente) et de la spécificité (probabilité que le signe soit absent quand la maladie est absente). La sensibilité et la spécificité indiquent un niveau de confiance dans l'occurrence de l'observation quand le réel est supposé d'une certaine façon, mais elles ne permettent pas en pratique quotidienne de déterminer la probabilité de la présence ou non de la maladie chez un patient présentant une sémiologie particulière [17]. Les statistiques bayésiennes permettent de connaître la probabilité que la maladie soit présente ou non chez un patient particulier en fonction des signes et symptômes et d'informations *a priori*, évaluées par les éléments du contexte. Il s'agit de la mesure de la valeur prédictive positive VPP (probabilité que le patient soit atteint de la maladie quand le signe est présent) et de la valeur prédictive négative VPN (probabilité que le patient ne soit pas atteint de la maladie quand le signe est absent) de l'examen. On constate donc que les statistiques bayésiennes permettent d'établir la probabilité d'une hypothèse (être malade) et non uniquement la probabilité du signe observé en fonction d'une hypothèse sur un réel considéré comme arrêté. En quelque sorte, ces statistiques permettent de considérer le réel tel que l'on peut l'appréhender, depuis la perspective de l'observateur,

en fonction de sa connaissance préalable et de données d'observation incertaines [22]. Les statistiques bayésiennes proposent de relier des observations (avec leurs incertitudes évaluées par la sensibilité et la spécificité) et des connaissances *a priori* sur le réel pour formuler des probabilités sur le réel lui-même. Cette probabilité *a posteriori* peut donc varier en fonction du choix des *a priori*. Ainsi, le théorème de Bayes a été appelé aussi théorème des probabilités inverses. Les statistiques bayésiennes indiquent un niveau de confiance dans la performance du médecin à identifier correctement une maladie chez un patient donné au vu de sa connaissance préalable de la maladie (en fonction de données épidémiologiques notamment). Les VPP et VPN ne sont pas calculées par le médecin pour chaque signe ou symptôme clinique. Mais le principe des statistiques bayésiennes permet de comprendre la nécessité absolue de connaître des éléments de contexte pour formuler des hypothèses diagnostiques et d'envisager une modélisation de ce savoir implicite qui est appelé « sens clinique » [19].

2.3. Le trouble mental

Le troisième souci conceptuel de l'étudiant en médecine est de bien comprendre la distinction entre un « syndrome » et un « trouble » en psychiatrie. Le regroupement des signes et symptômes en syndrome est une démarche diagnostique essentielle [26]. Un syndrome est un « ensemble de symptômes et signes cliniques et de modifications pathologiques, toujours associés, dont les causes ou les mécanismes peuvent être différents et qui permettent d'individualiser une affection » [15]. Cependant, dans les autres disciplines médicales, il est communément admis qu'un syndrome devient une maladie quand une étiologie sous-jacente avec une physiopathologie caractéristique est identifiée. En effet, une maladie est « une entité clinique qui est parfaitement définie par son étiologie et sa physiopathologie ainsi que par sa présentation symptomatique et clinique ou par une combinaison bien identifiée de signes cliniques » [15]. Généralement, les examens paracliniques permettent d'apporter des arguments importants sur la présence ou non de cette étiologie. Par exemple, devant un syndrome polyuro-polydipsique, un diabète sucré sera évoqué lorsque la glycémie à jeun (examen paraclinique) sera supérieure à 1,26 g/L. Le diabète de type 1 ou 2 sera ensuite spécifié en fonction d'autres éléments sémiologiques et d'éléments du contexte soulignant deux physiopathologies différentes. En psychiatrie, cette distinction entre « syndrome » et « maladie » est problématique car un « trouble » mental ne peut être défini par une étiologie sous-jacente univoque. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'en psychiatrie le terme de « trouble » est préféré au terme de « maladie », qui supposerait une étiologie connue [9].

Qu'est-ce qui différencie donc un « syndrome » d'un « trouble » quand il n'existe pas d'étiologie ? Pour cela, il faut revenir à ce qui définit bien souvent en fait une maladie en médecine. Comment a été fixé le seuil de 1,26 g/L pour le diabète ? Il serait absurde de penser qu'une physiopathologie diabétique spécifique apparaîtrait uniquement au-dessus de 1,26 g/L. Le seuil a été fixé pour définir un groupe de patients, présentant une sémiologie commune, et qui, en l'absence de

prise en charge médicale, évolue mal. Une maladie serait donc une entité définie médicalement et qui, en l'absence de prise en charge thérapeutique, présenterait un mauvais pronostic. La physiopathologie arriverait dans un deuxième temps. Cette définition est pragmatique et s'inscrit dans la droite ligne de la dichotomie proposée par Hardy-Baylé entre une épistémologie clinique et une épistémologie thérapeutique [8]. L'épistémologie clinique s'attache à questionner l'existence des maladies en psychiatrie en fonction d'une théorie de l'homme malade (neurobiologique, psychanalytique, systémique, etc.). L'épistémologie thérapeutique s'attache à définir les conditions d'une pratique de soins en psychiatrie orientée vers la prise de décision thérapeutique. La psychiatrie n'est en fait pas la seule discipline où la physiopathologie des maladies définies n'est pas entièrement connue. Pour autant, la psychiatrie est une discipline médicale car elle a su identifier des entités avec un pronostic particulier et constater que certaines thérapeutiques permettaient de modifier ce pronostic.

La définition de troubles mentaux en psychiatrie s'inscrit dans cette démarche pragmatique. En effet, la compilation de signes et de symptômes et leur classification en entités morbides (catégorielle) est importante pour :

- déterminer une épidémiologie, avec les facteurs de risque (génétique et psycho-social) ;
- prévoir une évolution ou pronostic, avec la mortalité (suicide et somatique) et la morbidité (clinique : sévérité symptomatique et nombre d'hospitalisations ; et non clinique : intégration sociale et qualité de vie) ;
- et donc, favoriser la prise de décision en permettant de justifier une thérapeutique qui permettra de modifier le pronostic sinon attendu.

Le trouble mental a donc été défini de manière statistique par un ensemble de critères permettant, lorsqu'ils sont présents, d'identifier des entités qui en l'absence de prise en charge psychiatrique spécifique présentent un mauvais pronostic. L'évolution des connaissances épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques rend parfois nécessaire l'évolution des classifications nosographiques en médecine. En psychiatrie, l'évolution du DSM vers sa version 5 s'inscrit dans cette démarche pragmatique et scientifique [2]. C'est par exemple le cas des critères de définition d'un épisode thymique mixte [18]. Ces évolutions ne modifient cependant pas grandement les principes nosographiques généraux présentés dans cet article.

Pour définir un trouble mental, il faut donc :

- des critères sémiologiques spécifiques, avec des symptômes (subjectifs) et des signes (objectifs) qui seront le plus souvent à organiser en syndrome ;
- des critères d'évolution temporelle, c'est-à-dire une rupture par rapport à l'état antérieur avec une durée de persistance des symptômes et signes cliniques ;
- des critères fonctionnels avec une répercussion psychologique (avec souffrance psychique et/ou altération de la qualité de vie) et/ou une répercussion sociale (avec la notion de handicap).

Enfin, le diagnostic d'un trouble mental ne se pose définitivement qu'après avoir éliminé un diagnostic différentiel : psychiatrique (autre trouble mental expliquant mieux la

sémiologie recueillie), toxique (intoxication ou sevrage) et organique (ou affection médicale générale). Il n'existe cependant pas d'examen paraclinique pour confirmer le diagnostic de trouble mental. En revanche, l'élimination d'un diagnostic différentiel toxique ou organique peut nécessiter des examens paracliniques.

Ainsi, un syndrome psychiatrique est différent d'un trouble mental qui implique pour être posé des critères supplémentaires. Un syndrome dépressif peut être expliqué par un trouble dépressif majeur à condition que les critères supplémentaires d'évolution temporelle, de répercussion fonctionnelle et d'absence de diagnostic différentiel soient regroupés. Mais un syndrome dépressif peut être expliqué par une maladie organique, et dans ce cas le terme de trouble dépressif majeur ne peut être posé, et le terme de syndrome dépressif secondaire à cette maladie organique est à préférer.

3. ARBRES DÉCISIONNELS ET PRINCIPAUX TROUBLES MENTAUX

3.1. La caractérisation du trouble mental

Quatre étapes de délimitation sont à suivre pour aboutir à un diagnostic de trouble mental spécifique et complet [24] (Fig. 1).

La première délimitation consiste à identifier dans quelles grandes catégories nosographiques la sémiologie recueillie pourrait se situer. En psychiatrie adulte, les grandes catégories nosographiques sont les suivantes :

- les troubles psychotiques, caractérisés par « une perte des limites du moi et une altération marquée de l'appréhension de la réalité » [1] ;
- les troubles de l'humeur, caractérisés par « une perturbation de l'humeur » [1] ;
- les troubles anxieux, caractérisés par « une anxiété sans altération de l'appréhension de la réalité » [1] ;
- les troubles somatoformes caractérisés par « la présence de symptômes physiques faisant évoquer une maladie organique (ou affection médicale générale) mais qui ne peuvent s'expliquer complètement par une maladie organique » [1] ;
- les troubles dissociatifs caractérisés par « la perturbation des fonctions normalement intégrées comme la conscience, la mémoire, l'identité ou la perception de l'environnement » [1].

Il faut rajouter les troubles addictifs caractérisés par « l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives » [7]. Chez les enfants, il faudra rajouter les troubles neurodéveloppementaux (trouble du spectre autistique et trouble déficit de l'attention/hyperactivité en particulier).

La deuxième délimitation consiste à identifier le type de trouble psychiatrique dans le cadre de la grande catégorie. Par exemple, un recueil sémiologique peut faire évoquer la catégorie « trouble psychotique ». Suite à cette première étape, il s'agit de réaliser une deuxième délimitation pour définir un trouble mental spécifique, par exemple « trouble schizophrénique » ou « trouble délirant chronique ».

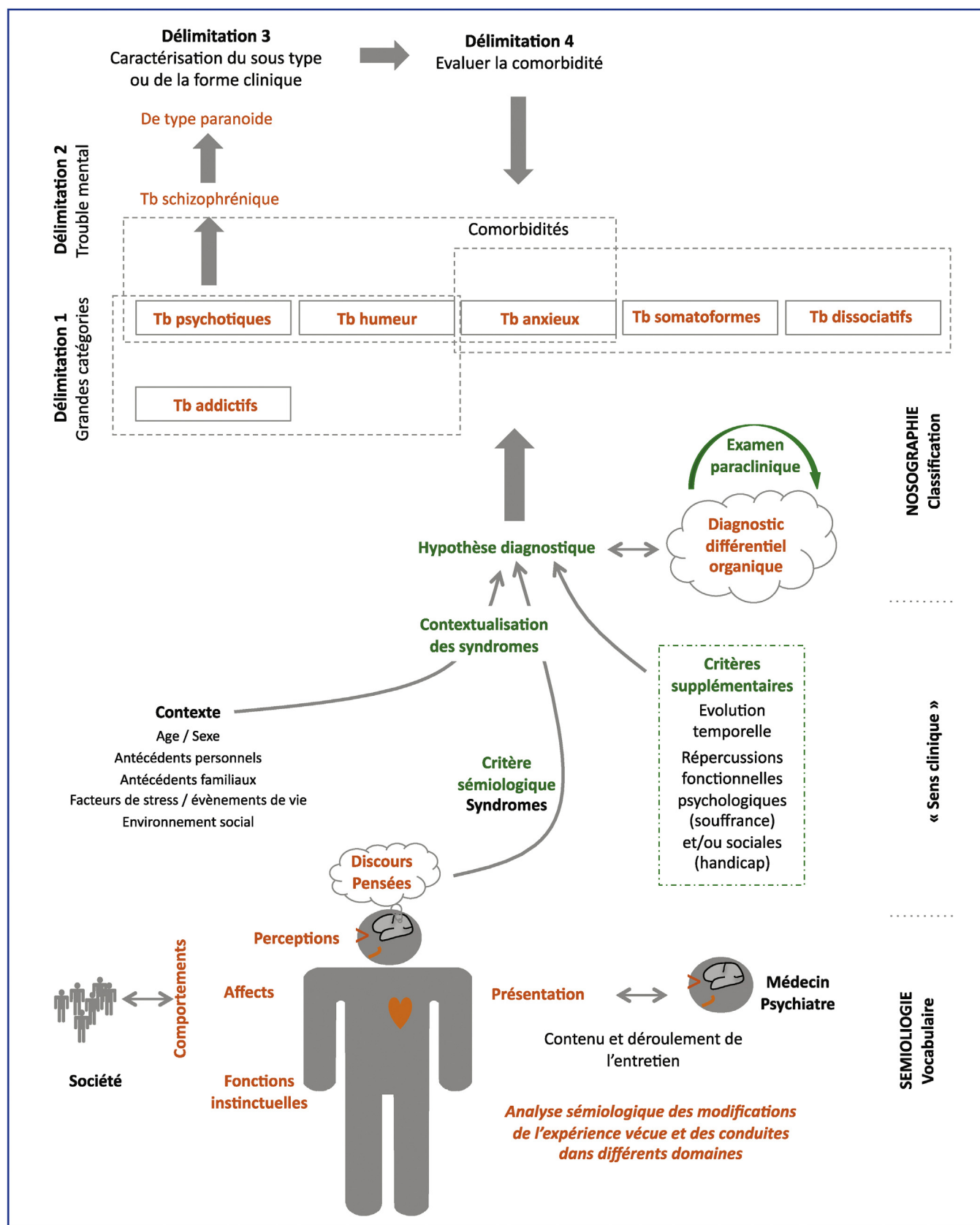


Fig. 1. De la sémiologie au trouble mental. Proposition d'un arbre d'aide à la décision avec les quatre étapes de délimitation depuis la sémiologie pour aboutir à un diagnostic de trouble mental spécifique et complet. Les étapes 2, 3 et 4 ne sont illustrées dans la figure que par le cas du trouble schizophrénique de type paranoïde. La même démarche pourrait être utilisée quelle que soit la grande catégorie nosographique. La notion de comorbidité est représentée par les pointillés encadrant les grandes catégories nosographiques.

La troisième délimitation consiste parfois à caractériser ou spécifier le trouble psychiatrique défini. Par exemple, un trouble schizophrénique peut être « de type paranoïde ». Il s'agit en quelque sorte de définir des formes cliniques.

Enfin, la quatrième délimitation doit être une ouverture. Le diagnostic d'un trouble mental (par exemple la schizophrénie) ne doit pas faire oublier d'évaluer la comorbidité [9] :

- psychiatrique (par exemple un trouble anxieux associé à un trouble schizophrénique) ;
- addictif (par exemple une dépendance au tabac associé) ;
- organique ou médicale générale (par exemple un diabète sucré de type 2 associé).

En psychiatrie, le diagnostic multiple est la règle plus que l'exception. Le diagnostic principal est celui qui est à l'origine de la consultation ou de l'admission à l'hôpital [10].

Chez l'adulte, la MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) est un entretien diagnostique structuré, validé en langue française, permettant d'évaluer la présence ou l'absence des principaux troubles psychiatriques présentés précédemment (à l'exception des troubles somatoformes et dissociatifs). La MINI est structurée en items de dépistage et en items de diagnostic. S'il est répondu positivement aux items de dépistage, alors les items de diagnostic doivent être évalués. S'il est répondu négativement aux items de dépistage, alors l'entretien peut se poursuivre sur les items de dépistage du trouble suivant [25].

3.2. Raisonnement sémiologique et nosographique minimal pour poser un diagnostic de trouble mental

3.2.1. Troubles psychotiques

Les trois syndromes à explorer dans le raisonnement sémiologique d'un trouble psychotique sont organisés comme suit :

- le syndrome positif, caractérisé par des symptômes ou signes cliniques qui se surajoutent à l'expérience vécue et aux conduites du patient, principalement dans le domaine du contenu du discours et de la pensée (idées délirantes), et de la perception (hallucinations) ;
- le syndrome négatif, caractérisé par des symptômes ou signes cliniques qui se retirent de l'expérience vécue et des conduites du patient, dans tous les domaines sémiologiques ;
- le syndrome de désorganisation, caractérisé par des symptômes ou signes cliniques qui désorganisent l'expérience vécue et les conduites du patient, dans tous les domaines sémiologiques.

Deux questions guident le chemin décisionnel pour aboutir à un diagnostic de trouble psychotique spécifique (Fig. 2).

Existe-t-il des idées délirantes bizarres, un syndrome de désorganisation, ou des répercussions fonctionnelles manifestes ?

Quelle est la durée d'évaluation des signes et symptômes cliniques ?

En l'absence d'idées délirantes bizarres, de syndrome de désorganisation et de répercussions fonctionnelles manifestes, un diagnostic de trouble délirant chronique sera à envisager.

En présence d'un syndrome de désorganisation, associé au syndrome positif et/ou au syndrome négatif, le diagnostic dépendra de la durée d'évolution des symptômes. Si les symptômes évoluent depuis plus d'un jour mais moins d'un mois, sera évoqué un trouble psychotique bref ; entre un mois et six mois, sera évoqué un trouble schizophréniforme ; plus de six mois, sera évoqué un trouble schizophrénique.

Le trouble schizophrénique sera caractérisé en type paranoïde (si prédomine le syndrome positif), en type désorganisé (si prédominent les syndromes négatifs et de désorganisation sans syndrome catatonique), en type catatonique (si prédomine le syndrome de désorganisation avec un syndrome catatonique), ou à début tardif (anciennement appelé psychose hallucinatoire chronique).

3.2.2. Troubles de l'humeur

Le principe nosographique gouvernant le diagnostic d'un trouble de l'humeur spécifique est la distinction entre un épisode et un trouble :

- un épisode est le diagnostic psychiatrique correspondant à la sémiologie actuelle ;
- un trouble est le diagnostic psychiatrique correspondant à l'évolution longitudinale de la sémiologie, c'est-à-dire aux antécédents d'épisode.

Aux critères classiques pour définir un trouble mental (syndrome, évolution temporelle et fonctionnement) s'ajoute donc pour les troubles de l'humeur le critère d'antécédent d'épisode [9] (Fig. 3).

Les trois syndromes pour définir un diagnostic d'épisode thymique peuvent être organisés comme suit :

- un « syndrome psycho-affectif », avec des signes et symptômes dans le domaine du contenu de la pensée et des affects ;
- un « syndrome psychomoteur », avec des signes et symptômes dans le domaine de la présentation, du discours et de la pensée ;
- un « syndrome des conduites instinctuelles », avec des signes et symptômes dans le domaine des fonctions instinctuelles et du comportement.

La présence de ces trois syndromes permet de poser le diagnostic d'épisode dépressif majeur (si l'évolution temporelle est supérieure à 15 jours) ou d'épisode maniaque (si l'évolution temporelle est supérieure à sept jours) suivant la polarité des signes et symptômes cliniques dans chacun de ces syndromes. Un épisode sera dit « avec caractéristiques psychotiques » (s'il existe des idées délirantes ou des hallucinations, soit congruentes au syndrome d'humeur, soit non congruentes et alors souvent de thème persécutoire), avec caractéristiques catatoniques (s'il existe un syndrome catatonique associé), avec caractéristiques mélancoliques (s'il existe un syndrome dépressif sévère sur les affects, en particulier anhédonie et anesthésie affective, plus sévères le matin) et avec début lors du *post-partum*.

Un épisode maniaque ou un antécédent d'épisode maniaque ou hypomaniaque permet de poser le diagnostic de trouble bipolaire. En l'absence d'antécédent d'épisode maniaque ou

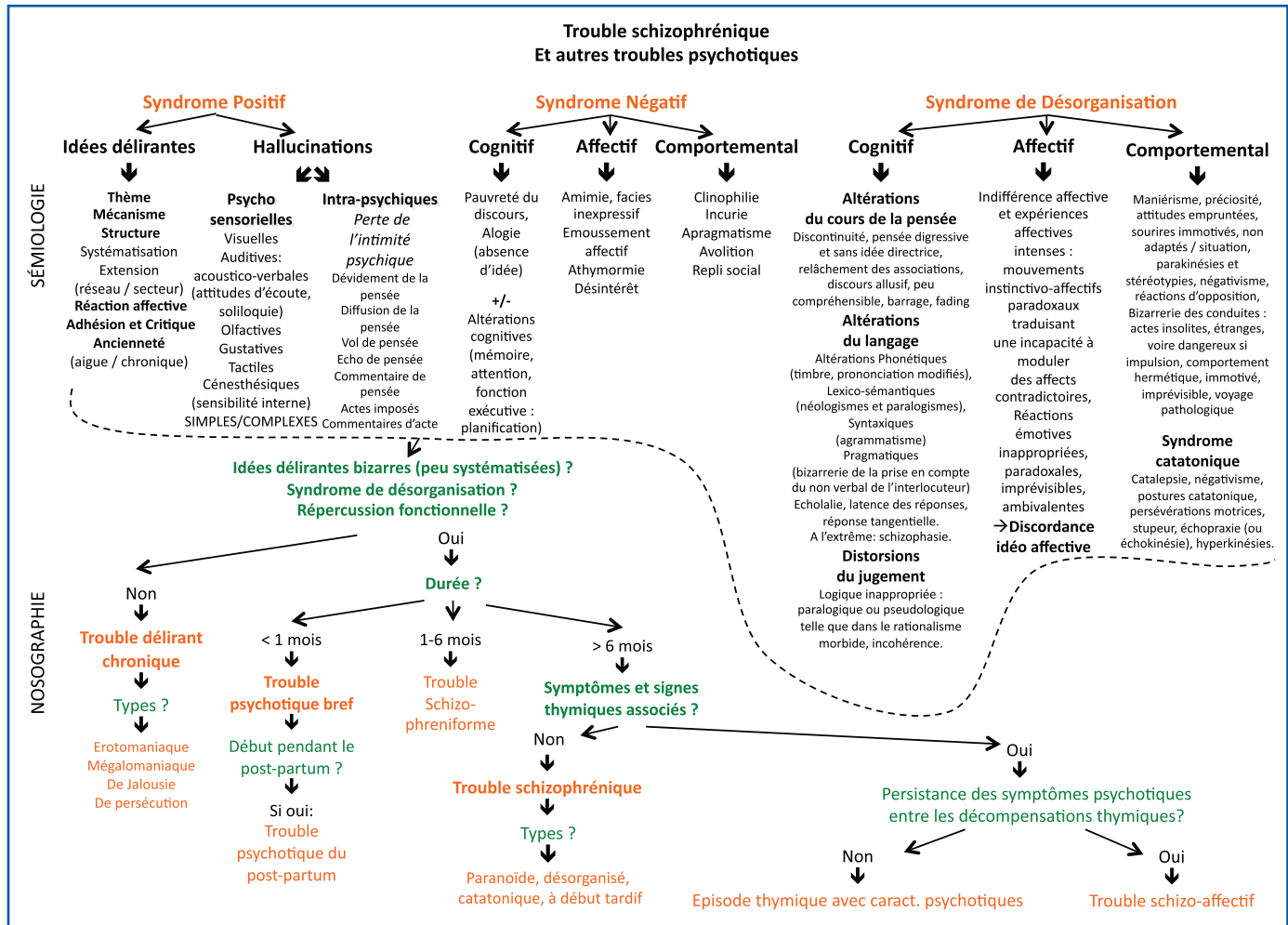


Fig. 2. Démarche diagnostique et proposition d'un arbre d'aide à la décision dans les troubles psychotiques.

hypomaniaque, le diagnostic de trouble dépressif majeur est posé. Il faut noter que le terme « majeur » pour définir un épisode ou un trouble dépressif majeur n'est pas un terme de sévérité. Il signifie « caractérisé », c'est-à-dire que tous les critères ont été remplis pour que la présence de signes et symptômes dépressifs soit évaluée comme un trouble mental de type trouble dépressif majeur.

La présence d'un syndrome positif ou de désorganisation ne doit donc pas conduire au diagnostic de trouble psychotique en présence d'un syndrome thymique. Le syndrome thymique prévaut et conduit au diagnostic d'un épisode thymique. Cependant, si après stabilisation de l'épisode thymique persiste un syndrome positif, négatif ou de désorganisation, alors le diagnostic de trouble schizo-affectif devra être posé.

3.2.3. Troubles anxieux

La première étape pour aboutir à un diagnostic de trouble anxieux spécifique est de rechercher un événement de vie stressant ou traumatique pouvant être à l'origine du syndrome anxieux. Aux critères classiques pour définir un trouble mental (syndrome, évolution temporelle et fonctionnement) s'ajoute

en effet un critère événementiel, c'est-à-dire d'un événement de vie stressant ou traumatique ayant provoqué un état de stress aigu, pour pouvoir définir ensuite un état de stress post-traumatique [9]. Dans l'état de stress post-traumatique, l'événement de vie stressant doit être un événement hors du commun ayant pu mettre en jeu la vie du patient. Dans le trouble de l'adaptation, l'événement de vie stressant est un événement existentiel difficile mais pas hors du commun, comme un divorce ou un licenciement.

En l'absence d'événement de vie stressant évident, la deuxième étape gouvernant le diagnostic d'un trouble anxieux spécifique est de rechercher la pensée (ou cognition) associée aux symptômes et signes anxieux. Une même peur avec les signes et symptômes émotionnels associés peut être liée à différents troubles en fonction de la pensée qui la provoque. La pensée qui provoque l'anxiété peut être liée à l'identification d'un danger qui vient de soi ou de l'extérieur. Si le danger est identifié comme provenant de soi (peur de faire une attaque de panique et obsessions), un diagnostic de trouble panique ou de trouble obsessionnel et compulsif pourra être envisagé. Si le danger est identifié comme provenant de l'extérieur (soucis persistants et excessifs, idées phobiques sociales, liées à une

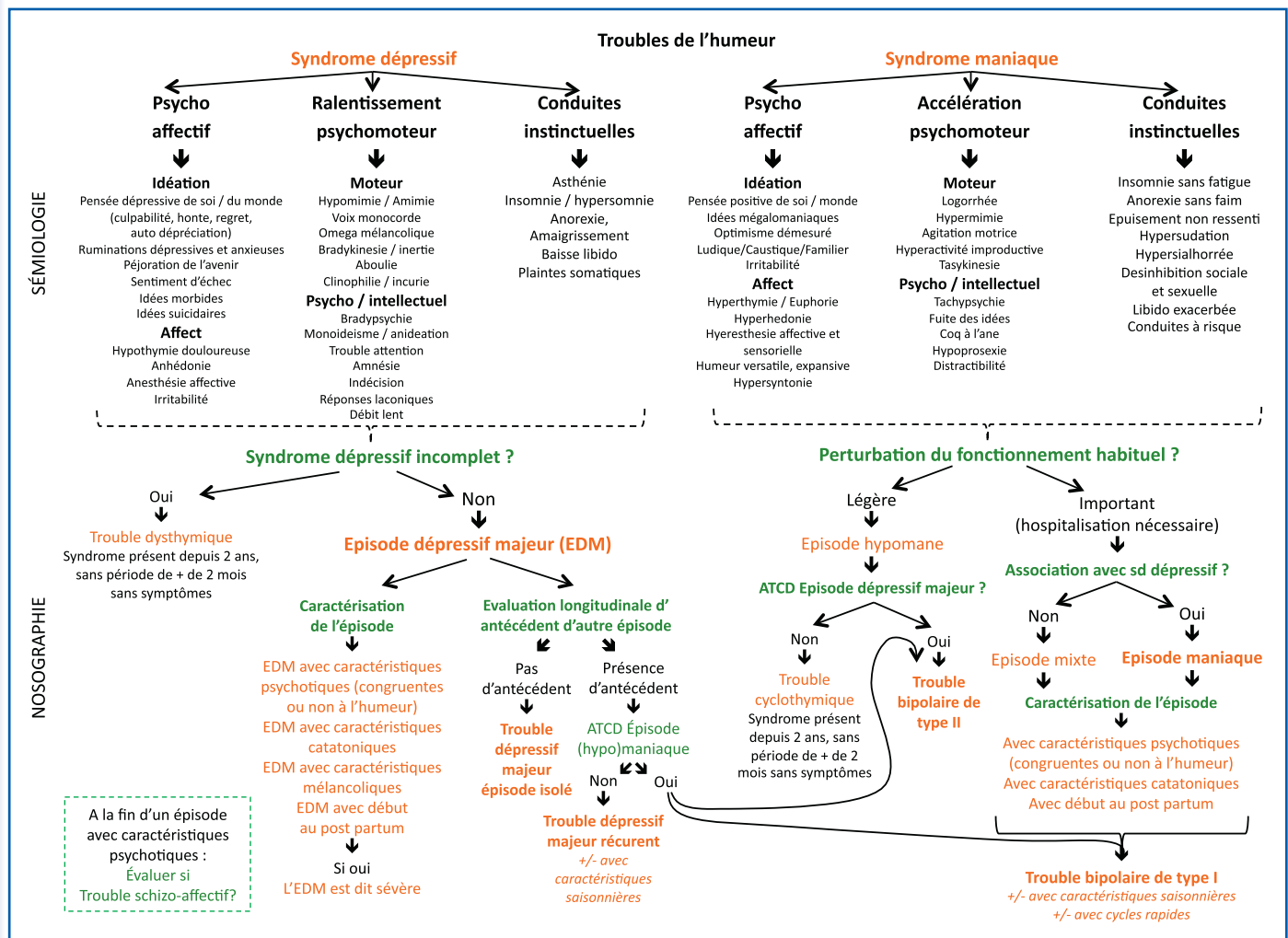


Fig. 3. Démarche diagnostique et proposition d'un arbre d'aide à la décision dans les troubles de l'humeur.

situation ou à un objet), un diagnostic de trouble anxieux généralisé, de phobie sociale ou de phobie spécifique pourra être envisagé (Fig. 4).

3.2.4. Troubles somatoformes

Les troubles somatoformes sont caractérisés par des symptômes et signes cliniques d'allure organique reliés en fait à un trouble psychiatrique. Il n'existe pas d'anomalies lésionnelles mais de très probables modifications psychophysiologiques fonctionnelles (Fig. 5).

Le premier élément nosographique concernant les troubles somatoformes est de ne pas les confondre avec ce qu'ils ne sont pas : les troubles factices et les maladies psychosomatiques.

Le deuxième élément nosographique est relié au fait que les symptômes et signes cliniques de ces troubles étant d'allure organique, la démarche de santé des patients consiste à consulter d'abord un médecin non-psychiatre. Ce sont donc les disciplines médicales non psychiatriques qui ont à faire d'abord à ces troubles psychiatriques. Ainsi ces disciplines ont donc pu donner leur propre dénomination diagnostique aux formes atténuées de ces troubles ou à certaines formes cliniques avec un signe ou un symptôme bien spécifique.

Il existe trois troubles somatoformes principaux : le trouble somatisation, le trouble conversion et le trouble douloureux. Ces troubles se distinguent en fonction du type de symptômes ou signes cliniques :

- s'il s'agit de symptômes ou signes cliniques touchant plusieurs organes (plaintes fonctionnelles ou somatiques), on évoquera le trouble somatisation ;
- s'il s'agit de symptômes ou signes cliniques d'allure neurologique, on évoquera le trouble conversion ;
- s'il s'agit de symptômes douloureux, on évoquera le trouble douloureux.

Concernant les troubles conversion et les troubles douloureux, aux critères classiques pour définir un trouble mental (syndrome, évolution temporelle et fonctionnement) s'ajoute un critère événementiel, c'est-à-dire un événement de vie stressant ou un conflit [9].

Les troubles somatoformes incomplets sont appelés troubles somatoformes indifférenciés (si la durée est supérieure à six mois) et non spécifiés (si la durée est inférieure à six mois). Ils n'atteignent généralement qu'un domaine corporel. Les médecins non-psychiatres fréquemment confrontés à des troubles somatoformes indifférenciés ont

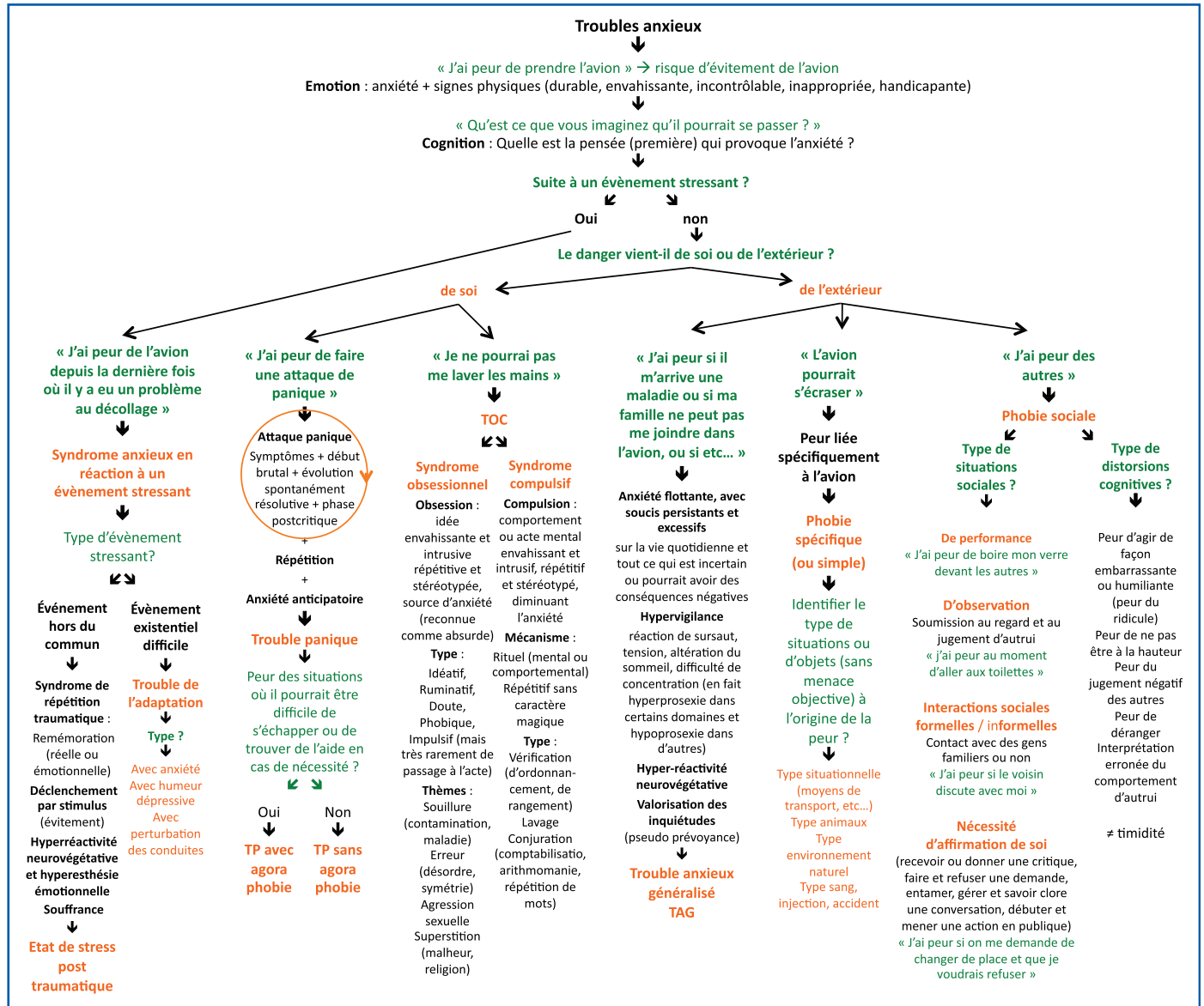


Fig. 4. Démarche diagnostique et proposition d'un arbre d'aide à la décision dans les troubles anxieux. L'exemple concret de la peur de prendre l'avion est proposé. Cette anxiété peut être associée à différentes pensées (ou cognitions) qu'il s'agit d'explorer. Les troubles de l'adaptation ne font pas partie des troubles anxieux car il s'agit du développement de signes et symptômes émotionnels et comportementaux de type anxieux mais pas uniquement (de type humeur dépressive ou autres également). Ils sont situés sur cet arbre dans un but didactique.

proposé leur propre appellation, utilisant le plus souvent le terme de « trouble fonctionnel ». Ainsi on retrouvera notamment – en gastro-entérologie : la colopathie fonctionnelle, le syndrome du côlon irritable ; en cardiologie/pneumologie : la spasmophilie ou syndrome d'hyperventilation ou tétanie normocalcémique, la précordialgie non angineuse ; en neurologie : les céphalées de tension ; en rhumatologie/médecine interne : la fibromyalgie (ou syndrome polyalgique idiopathique diffus SPID), le syndrome de fatigue chronique ; en stomatologie : le syndrome algodysfonctionnel de l'appareil manducateur (SADAM) ; en gynécologie : les vulvodynies, anodynies, algies pelviennes, syndrome douloureux prémenstruel, etc. La richesse de ces terminologies n'a d'égale que la fréquence des consultations de médecins non psychiatriques de

ces troubles mentaux *a minima*, obligeant les disciplines même non psychiatriques à s'intéresser aux facteurs psychologiques.

3.2.5. Troubles dissociatifs

Les troubles dissociatifs se structurent autour des symptômes suivants :

- la déréalisation (sentiment d'irréalité qui affecte la perception du monde environnant) ;
- et la dépersonnalisation (sentiment d'irréalité portant sur la perception de soi).

Ces symptômes peuvent apparaître suite à des événements de vie stressants ou traumatisants et peuvent donc être associés à un diagnostic de trouble anxieux de type état de stress post-traumatique, et de troubles somatoformes de type

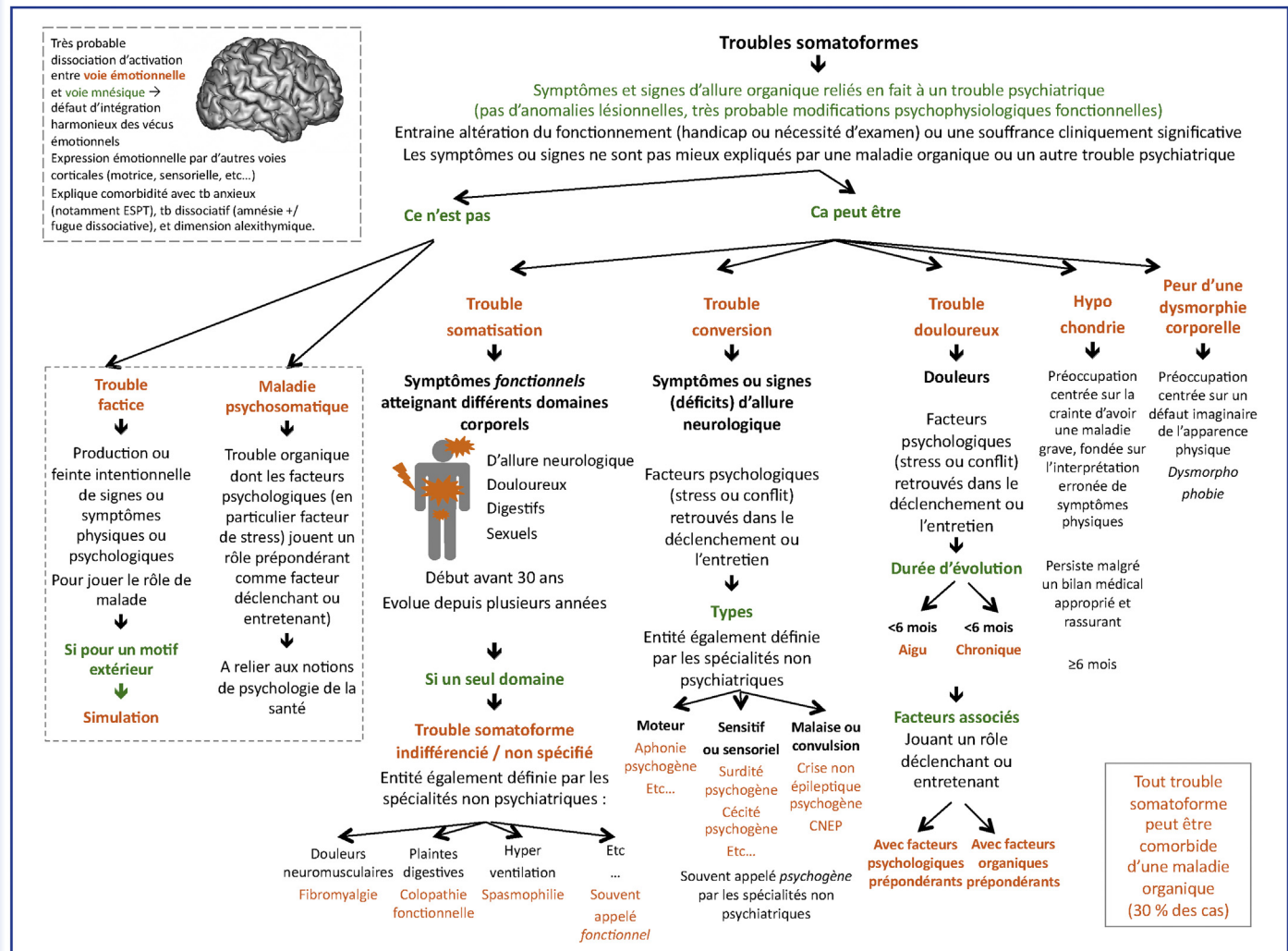


Fig. 5. Démarche diagnostique et proposition d'un arbre d'aide à la décision dans les troubles somatoformes.

trouble conversion. En dehors de ces troubles, lorsque les symptômes de déréalisation et/ou de dépersonnalisation se répètent, le diagnostic de trouble dépersonnalisation/déréalisation est évoqué. Lorsqu'ils sont d'une relative intensité, ils peuvent induire une altération de l'identité et entraîner des altérations de la mémoire autobiographique. Il est alors évoqué le diagnostic d'amnésie dissociative avec ou sans fugue dissociative. Le diagnostic de trouble dissociatif de la personnalité est évoqué quand l'altération de la mémoire autobiographique est associée à plusieurs identités. Ces troubles ne sont pas des troubles psychotiques.

3.2.6. Troubles addictifs

L'addiction est un « processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois une production de plaisir et d'écarter ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives » [7]. Il associe les syndromes suivants :

- syndrome de dépendance (avec craving ou besoins impérieux, impossibilité de ne pas réaliser le comportement,

réalisation du comportement en quantité plus importante que prévu, persistance malgré les conséquences négatives) ;

- un syndrome de tolérance (nécessitant une augmentation du comportement pour produire le même effet et éviter un syndrome de sevrage) ;
- un syndrome de sevrage (survenant après l'arrêt de comportement source de l'addiction).

La présence d'un syndrome de tolérance et de sevrage définit une dépendance physique.

4. L'ÉVALUATION DE L'INTENSITÉ SYMPTOMATIQUE

Chaque diagnostic de trouble mental doit conduire comme dans toute discipline médicale à évaluer sa gravité et sa sévérité.

4.1. La gravité en psychiatrie

La gravité d'une maladie est reliée au risque vital à court terme et au degré d'urgence de la situation. Le patient présentant une maladie grave risque de mourir si aucune mesure thérapeutique immédiate n'est mise en place (par exemple un asthme aigu

grave). En psychiatrie, la question médicale est la suivante : le patient présente-t-il un danger pour lui-même ou pour les autres ? Il s'agit d'évaluer le risque suicidaire et la capacité à consentir aux soins malgré le trouble mental.

Concernant la crise suicidaire, c'est-à-dire « la crise psychique avec distorsion cognitive où se tuer semble la seule alternative à l'épuisement des ressources de l'individu », il s'agit d'évaluer les facteurs aggravants ou protecteurs liés au sujet (niveau de souffrance, intensité des symptômes et signes psychiatriques, intentionnalité et détermination, impulsivité, insight et observance thérapeutique) et liés à la situation (facteur de stress précipitant, moyens létaux à disponibilité, qualité du soutien familial et social).

Concernant la capacité à consentir aux soins et la nécessité de mettre en place des soins sans consentement, les facteurs qui semblent intervenir dans l'évaluation de cette gravité, plus que l'intensité des symptômes et signes psychiatriques du trouble lui-même, sont principalement représentés par la sémiologie du domaine comportemental, c'est-à-dire le fonctionnement interpersonnel, le degré d'impulsivité (pouvant nuire à la stabilité du consentement et étant un facteur de risque de geste auto- ou hétéro-agressif) et l'insight [3].

4.2. La sévérité en psychiatrie

La sévérité d'une maladie est reliée au pronostic, en termes de mortalité (rapidité d'évolution, risque de rechute et/ou de récurrence grave) et de morbidité (retentissement fonctionnel de la maladie). Le patient présentant une maladie sévère présente une qualité de vie altérée si aucune mesure thérapeutique n'est mise en place (par exemple un asthme sévère). Le degré de sévérité d'une maladie est un argument pour évaluer le rapport bénéfice/risque et justifier le choix de thérapeutiques au long cours des maladies chroniques (par exemple les corticostéroïdes inhalés dans l'asthme sévère). La sévérité en psychiatrie s'évalue par : le degré d'intensité des symptômes et signes cliniques psychiatriques, et le degré de répercussion fonctionnelle des symptômes et signes cliniques psychiatriques. Un trouble peut être léger, modéré, sévère. Le trouble peut être en rémission complète ou partielle. En cas de rémission complète de plusieurs mois, on parle de rétablissement. On parle de rechute en cas de recrudescence de symptômes et de signes avant le rétablissement, et de récurrence en cas de recrudescence de symptômes et signes après le rétablissement.

Le degré d'intensité des symptômes et signes cliniques psychiatriques peut s'évaluer par des outils validés présentant la même fiabilité et pertinence que bon nombre d'outils d'évaluation utilisés en médecine. Ces outils sont la preuve que des mesures objectives sont possibles en psychiatrie [6]. Elles permettent d'évaluer rigoureusement la réponse thérapeutique au traitement psychiatrique. Ces outils sont : des auto-questionnaires (c'est-à-dire des questionnaires remplis par le patient) et des hétéro-questionnaires (c'est-à-dire des questionnaires remplis par le médecin). L'utilisation de ces outils est recommandée par l'HAS (Haute Autorité en santé) et certains permettent une cotation d'actes spécifiques en médecine générale, en particulier pour l'évaluation de la sévérité des

symptômes de la dépression avec le code ALQP003 (test d'évaluation d'une dépression). Les principaux outils qu'un médecin peut être amené à utiliser dans sa pratique courante peuvent être trouvés dans la référence suivante [4]. L'outil générique qui évalue le fonctionnement psychologique, social et professionnel du patient est l'échelle globale de fonctionnement EGF coté de 0 % à 100 %.

5. CONCLUSION

Savoir diagnostiquer des troubles mentaux en psychiatrie est essentiel. Mais comme le souligne Shea, la catégorie « absence de trouble » est également nécessaire. Elle « permet au clinicien de se souvenir opportunément qu'il faut toujours rechercher les forces et les mécanismes d'adaptation normaux du patient. Trop de praticiens adoptent la perspective de la psychopathologie plutôt que celle de la santé, également importante » [24]. Que l'analyse sémiologique et clinique conduise à un diagnostic de trouble mental ou pas, les concepts de psychologie de la santé [5,12] en plus de ceux de la phénoménologie psychiatrique [21] semblent pertinents pour enrichir de manière cohérente une clinique psychiatrique respectueuse des nosographies internationales [1,2].

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed., Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000 [Text Revision (DSM-IV-TR)].
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th ed., Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013 [Text Revision (DSM-5)].
- [3] Balzani C, Micoulaud-Franchi JA. Soins psychiatriques sans consentement. Nouvelle loi, nouvelles pratiques. *Médecine* 2013;9:132–5.
- [4] Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et psychologie. Paris: Masson; 2010.
- [5] Bruchon-Schweitzer M. Psychologie de la santé : modèles, concepts et méthodes. Paris: Dunod; 2002.
- [6] Falissard B. Mesurer la subjectivité en santé. Paris: Masson; 2008.
- [7] Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict* 1990;85:1403–8.
- [8] Hardy-Baylé M. Modèles théoriques en psychiatrie – Épistémologie. In: Gueffi J, Rouillon F, editors. *Manuel de psychiatrie*. Paris: Elsevier Masson; 2012.
- [9] Hardy-Baylé M, Hardy P, Corruble E, Passerieux C. Enseignement de la psychiatrie. Rueil-Malmaison: Doin; 2008.
- [10] Kaplan H, Sadock B. Manuel de poche de psychiatrie clinique. Rueil-Malmaison: Pradel; 2005.
- [11] Kaplan H, Sadock B. Synopsis de psychiatrie. Entretien clinique, examens, classification et législation. Paris: Masson – Williams & Wilkins; 1998.
- [12] Lançon C. Depression and health state. *Encéphale* 2010;36(Suppl. 5):S112–6.
- [13] Lantéri-Laura G. Essai sur les paradigmes de la psychiatrie moderne. Paris: Ed. du Temps; 1998.
- [14] Lantéri-Laura G. Principales théories dans la psychiatrie contemporaine. EMC Psychiatrie, 37-006-A-10. Paris: Elsevier Masson SAS; 2004.

- [15] Le « Groupe du dictionnaire » de l'Académie Nationale de Médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2013; 2013 [Paris]<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>.
- [16] McCulloch WS, Pitts WH, Levin RD. What's the frog stomach tells to the frog's audience. *Proc Leap & Frog Ass* 1964;64:643–1201.
- [17] Meyer N, Vinzio S, Goichot B. Bayesian statistic: an approach fitted to clinic. *Rev Med Interne* 2009;30:242–9.
- [18] Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Vion-Dury J, Balzani C, Belzeaux R, Maurel M, et al. Mixed depressions: clinical and neurophysiological biomarkers. *Encéphale* 2013;39(Suppl. 3):S149–56.
- [19] Micoulaud-Franchi JA. Conversion du regard chez l'étudiant en médecine : expérience d'un « orphelin de la science ». *Pedagog Med* 2010;11:187–96.
- [20] Naudin J, Azorin JM. Quelques problèmes fondamentaux posés par la psychothérapie et son apprentissage : un point de vue phénoménologique. *Act Med Int Psychiatrie* 1998;15:3854–63.
- [21] Naudin J, Pringuey D, Azorin J. Phénoménologie et analyse existentielle. *EMC Psychiatrie* 1998;1–8 [37-815-A-10].
- [22] Quiles A. Datation et archéologie : une intuition bayésienne ? *Spectra Analyse* 2013;292:33–8.
- [23] Schwartz MA, Wiggins OP. Typifications. The first step for clinical diagnosis in psychiatry. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:65–77.
- [24] Shea S. Conduite de l'entretien psychiatrique. L'art de la compréhension. Paris: Elsevier; 2005.
- [25] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33 [quiz 34-57].
- [26] Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. Guide pour un examen psychiatrique. Liège: Mardaga; 1995.

ÉDITORIAL

Avis de tempête sur le DSM 5 (la nouvelle antipsychiatrie)

A storm is brewing around the DSM V (the new anti-psychiatry)

Après 12 ans d'une attente insoutenable, le DSM nouveau vient d'arriver, publié par l'APA. Nul doute qu'une traduction française paraîtra dans les mois à venir. Une vague d'imprécations a salué cette nouvelle édition. La plupart des journaux ont célébré négativement ce manuel, ironiquement appelé la « nouvelle bible de la psychiatrie ». Faut-il rappeler que DSM (APA) + CIM (OMS) désormais compatibles, rassemblent la totalité des « troubles mentaux », chaque modèle étant gratifié d'un code spécial APA-OMS (CIM 9-10). Une qualité de ce nouveau DSM : le codage américain est d'emblée associé au codage international OMS, ce dernier étant en France, faut-il le rappeler, la base de déclaration obligatoire auprès des instances de santé [1].

Après l'attaque en règle par 2 mandarins parisiens retraités n'ayant aucune compétence en matière de psychiatrie, condamnant la plupart des médicaments psychotropes et déclarant que la moitié des médicaments dans le commerce sont inefficaces et inutiles sinon pire. Beau succès de librairie et bonne affaire commerciale ! Panique pharmacophobe chez les patients (dont les plus jeunes préfèrent le cannabis). *Sutor ne supra crepidam* !

Les anti-DSM se déchaînent. Ils sont nombreux : philosophes, psychanalystes, psychiatres, etc. Maurice Corcos (2011) [2] avait ouvert le feu dès 2011 contre ce « nouvel ordre psychiatrique » appuyé par le regretté Roger Misès. Pierre-Henri Castel (2009) [3] avait déjà attaqué la psychiatrie et les psychotropes tout en affirmant que les psychiatres français étaient désormais des « nains ». Gori (2005) [4] dénonçait la « santé totalitaire ». Suivirent Demazeux (2013) [5], St Onge (2013) [6] avec un titre accrocheur : « tous fous ? ». Voici donc un nouvel avatar de l'antipsychiatrie qui s'en prend aux classifications des

troubles mentaux : « voulez-vous être évalués ? » (Miller et Milner, 2004 [7]). Se multiplient les philippiques médiatiques condamnant l'industrie pharmaceutique et la corruption des psychiatres prescripteurs ! Certains fonds de commerce se sentent probablement menacés.

Dans les pays modernes, tous les cinquantenaires presbytes doivent avoir recours à des lunettes, beaucoup d'entre eux à des prothèses auditives et des prothèses dentaires, sans parler des consommateurs de sildafénil, tadalafil, filafil... Sont-ils « malades » pour autant ? Éprouver des troubles du sommeil, des épisodes d'anxiété ou de passages à vide, etc. c'est une souffrance banale et humaine il ne s'agit pas de troubles psychiatriques proprement dits, mais ils peuvent recevoir une aide spécialisée, un accompagnement et – *horresco referrens* – même une aide pharmacologique, tout comme le paracétamol pour d'autres bobos. Un inventaire exhaustif de ces troubles (*disorders* en anglo américain) ou de ces pathologies plus graves est bien utile. D'autant plus que le DSM 5 est beaucoup plus modeste que le DSM III [8,9], en supprimant l'évaluation multi-axiale, le principe hiérarchique, etc. avec l'énumération extensive de 450 types de souffrance. Précisant bien que les limites entre les troubles et avec la normalité sont floues et en définissant les « troubles » comme une souffrance, un risque accru de désadaptation psychosociale, de pathologies associées, de mortalité précoce et de suicides...

Certes « trouble mental » est une assez mauvaise dénomination, cependant bien meilleure que « folie », ce dernier mot étant encore très prisé des journalistes et de certains philosophes et folliculaires. Les dénominations DSM et CIM ont au moins le mérite d'une certaine technicité, a fortiori

si l'on s'en tient à la numérotation du type F 20.9, F 31.0, F32.0, F41.1, F 42. F 45.22, etc.

La lecture de ces ouvrages montre que la psychiatrie et ses tentatives de classification restent très mal connues de leurs contempteurs. Il leur serait sûrement profitable de se voir confier pendant quelques semaines un secteur psychiatrique dans la province de la province ou dans une unité de psychotiques chroniques ou bien encore de prendre à leur domicile un autiste...

La psychiatrie, spécialité médicale a du mal à passer ! Nous sommes habitués depuis bien longtemps à ces réactions antipsychiatriques. Difficile d'admettre que notre conscience et notre liberté dépendent largement de l'état de nos humeurs, ce qu'affirmait déjà Hippocrate, Nietzsche (« toute pensée est un état du corps »). Sartre déclarait qu'il n'y avait pas de « nature humaine » et proclamait aussi : « la science je m'en fous ». Cette négation du biologique vient d'être subtilement analysée et contestée par un philosophe : Schaeffer (2007 [10], « la fin de l'exception humaine »). Bien sûr l'individu contemporain a besoin de parler et d'être écouté. Encore faut-il lui restituer d'abord un certain insight et la capacité d'une relation psychothérapique. L'écouteurisme a encore de beaux jours devant soi !

Références

- [1] Even P, Debre B. Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux. Paris: Cherche Midi; 2012.
- [2] Corcos M. L'homme selon le DSM. Le nouvel ordre psychiatrique. Paris: Ed. Albin Michel; 2011.
- [3] Castel PH. L'esprit malade. Paris: Edt. Ithiaque; 2009.
- [4] Gori R, del Volgo MJ. La santé totalitaire. Paris: Denoël; 2005.
- [5] Demazeux S. Qu'est-ce que le DSM? Genèse et transformations de la bible américaine de la psychiatrie. Paris: Edt. Ithiaque; 2013.
- [6] St Onge JC. Tous fous. L'influence de l'industrie pharmaceutique sur la psychiatrie. Edt Montréal: Écosociété; 2013.
- [7] Miller JA, Milner JC. Voulez-vous être évalué? Entretiens sur une machine d'impoture. Grasset: Coll. Figures; 2004.
- [8] Bourgeois ML. Le DSM III en français. Ann Med Psychol 1984;142(4):458–73.
- [9] Guelfi JD. CPNLF. Le DSM III-R. Paris: Masson; 1984.
- [10] Schaeffer JM. La fin de l'exception humaine. Paris: Edt. Gallimard; 2007.

M.L. Bourgeois
Bordeaux, France

Adresse e-mail : ipso.bourgeois@u-bordeaux2.fr

Disponible sur Internet le 16 janvier 2014



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Le psychiatre doit-il être un sur-spécialiste ?

Subspecialization of psychiatry: Implications for practitioners

Jean-Arthur Micoulaud-Franchi ^{a,*,b}, Guillaume Fond ^c, Jean-François Allilaire ^d

^a Unité de neurophysiologie, psychophysiologie et neurophénoménologie (UNPN), Solaris, pôle de psychiatrie universitaire, hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^b Laboratoire de neurosciences cognitives (LNC), UMR CNRS 7291, Aix-Marseille université, 13331 Marseille cedex 3, France

^c Inserm U955, Eq psychiatrie génétique, DHU Pe-Psy, fondation fondamental fondation de coopération scientifique en santé mentale, pôle de psychiatrie, université Paris Est-Créteil, groupe des hôpitaux universitaires de Mondor, 94010 Créteil, France

^d Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris VI, CHU de Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, cedex 13, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Psychiatrie
Spécialisation
Trouble mental
Psychologie médicale
Santé publique
Médecine intégrative
Priorités de santé

Keywords:
Psychiatry
Specialisation
Mental disorder
Medical psychology
Public health
Integrative medicine
Health priorities

RÉSUMÉ

La spécialisation de la médecine est un processus de différenciation des disciplines médicales engagé depuis le XVIII^e siècle. La psychiatrie est sans nul doute, parmi toutes les autres spécialités, celle dans laquelle les enjeux pour la définition de la discipline et de ses sur-spécialités génèrent le plus de passions. Le processus de spécialisation de la psychiatrie voit en effet s'opposer, depuis la loi de 1838 qui met en place dans chaque département un asile d'aliénés, deux conceptions de la psychiatrie : celle de la « médecine asilaire » et celle de la « clinique des maladies nerveuses ». Cette dichotomie entrave une organisation de soins efficiente et de qualité en psychiatrie. Une nouvelle forme de sur-spécialisation fondée sur les outils pragmatiques développés par la santé publique et la psychologie de la santé pourrait permettre de dépasser ce clivage. Elle impliquerait, d'une part, de savoir identifier épidémiologiquement des groupes de patients définis par leurs besoins de santé spécifiques afin d'organiser une offre de soins adaptée dans un système donné, d'autre part, d'éviter toute caricature distinguant la psychiatrie des autres spécialités médicales au nom d'une spécificité supposée de l'homme malade en psychiatrie.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The specialization of medicine is a process of differentiation of medical disciplines committed since the 18th century. Among medical specialties, the psychiatry is undoubtedly one in which the struggle for the definition of the discipline and its sub-specialties is the most important. In 1838, the French law implemented psychiatric asylums in each French geographic area. Since 1838 then, the conception of the "asylum care" opposed to the conception of the "clinics of neurological diseases". This dichotomy strongly influenced the features of psychiatric specialty in France but is insufficient for organizing efficient and quality care in psychiatry. A new type of sub-specialty based on pragmatic tools developed by public health and psychology of health could help overcome this dichotomy. This would imply (i) to identify specific groups of patients based on epidemiological features of health needs and to organize tailored care in a given system, and (ii) to avoid the caricature of other medical specialties according to an alleged clinical specificity of men with mental disorder.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : jarthur.micoulaud@gmail.com (J.-A. Micoulaud-Franchi).

« Trop souvent cet exercice limité d'une branche de la médecine et de la chirurgie donne lieu à plus d'abus qu'il n'offre d'avantage pour l'avancement de la science. L'ignorance et le charlatanisme s'emparent facilement d'un usage qui favorise singulièrement leurs vues. L'on s'imagine qu'il ne faut que des connaissances assez bornées pour s'occuper des maladies des yeux »

Ollivier Raige-Delorme, Dictionnaire de la médecine, Volume 15, p. 216

1. Introduction : Spécialisation et disciplines médicales

La spécialisation de la médecine est un processus de différenciation des disciplines médicales engagé depuis le XVIII^e siècle, qui perdure actuellement [38]. Le nombre de spécialités augmente et les spécialités les plus anciennes tendent à se scinder en sur-spécialités. Ce processus de spécialisation définit des objets d'étude et de prise en charge de plus en plus restreints tout en faisant appel à des compétences techniques de plus en plus spécifiques. Il s'agit d'un phénomène de la modernité qui succède à une phase « encyclopédique » où chacun était jugé apte à penser/traiter tous les domaines au prix d'une grande dispersion d'attention et d'énergie. L'une des conséquences de la spécialisation est l'autonomisation des disciplines médicales qui se traduit par des théories, des langages et des techniques propres à chaque spécialité.

La psychiatrie participe également à ce processus de spécialisation par la création de la sur-spécialité « pédopsychiatrie » dans le cadre du Diplôme d'Étude Spécialisée et d'autres sur-spécialités accompagnées le plus souvent de diplôme universitaire complémentaire comme l'addictologie, la psychiatrie médico-légale, la gériatrie-psychiatrie, etc. Les années récentes ont également vu, comme dans d'autres spécialités, l'apparition en psychiatrie d'une sur-spécialisation par trouble (schizophrénie, bipolarité, trouble du spectre autistique, etc.) ou par prise en charge (électrothérapie, psychothérapie, remédiation et réhabilitation, etc.) [40].

Depuis le point de vue de la médecine elle-même, le processus de spécialisation obéirait à la logique d'un progrès scientifique et médical qui, abandonnant la théorie humorale de la santé et de la maladie, tend à identifier et localiser de plus en plus précisément des maladies [8]. Le Dictionnaire médical de l'académie de Médecine définit en effet une spécialité comme une « branche de la médecine se consacrant à l'étude et au traitement d'un certain type de maladie ou aux affections atteignant certains organes ou altérant certaines fonctions » [1]. L'expansion des savoirs et des techniques aurait pour conséquence directe la division en sous-disciplines, suivant ainsi le deuxième précepte du Discours de la méthode, à savoir de « diviser chacune des difficultés que j'examinerais, en autant de parcelles qu'il se pourrait et qu'il serait requis pour les mieux résoudre » [10]. Ce précepte régit également l'enseignement de la médecine [23]. Les études de médecine conduisent en effet à la construction d'une « théorie savante », d'une certaine classe d'objets : les maladies. Le médecin apprend un savoir sémiologique, nosographique et thérapeutique afin d'identifier des maladies et de mettre en place des stratégies thérapeutiques pour modifier le pronostic de la maladie. Ce savoir implique une compétence nécessitant la délimitation d'objets de plus en plus précis.

Le risque d'une telle approche est bien sûr de chosifier l'objet étudié [6], et d'oublier, d'une part, que la maladie et les spécialités censées s'en occuper sont également extraites, construites et déterminées par des enjeux sociaux de professionnalisation [36], de santé publique [11] et d'économie de la médecine [28] et, d'autre part, que l'objet maladie ne représente qu'incomplètement ce que les patients vivent, pensent et ressentent, le savoir médical se confrontant à une « théorie profane » des maladies et de la santé

(complémentaire de la théorie savante du médecin) qui influence le comportement des patients, ses actions possibles et leurs relations avec les médecins [8,21].

L'objectif du présent article est de rappeler succinctement le processus de spécialisation de la psychiatrie centré autour de ce nouvel objet qui apparaît au XVIII^e siècle qu'est la maladie mentale, et qui a vu s'opposer deux conceptions de la psychiatrie : celle de la médecine asilaire et celle de la clinique des maladies nerveuses, pour ensuite proposer une réflexion sur un nouveau mode de spécialisation en psychiatrie qui permettrait de sortir de cette dichotomie encore présente et bien souvent insuffisante pour une organisation de soins efficiente et de qualité [5].

2. Progrès médical et spécialisation de la psychiatrie : l'organisation d'une dichotomie

La Révolution Française, après la suppression de la séparation entre les corporations de médecins et de chirurgiens, a conduit à la réorganisation des institutions médicales avec l'ouverture des nouvelles écoles de médecine dès 1775, la définition de la triple fonctions des hôpitaux (soin des malades, observation et étude des maladies, formation des étudiants) et l'encadrement juridique de l'exercice de la médecine se référant à la loi de 1803. Ces réorganisations de fond ont favorisé l'abandon de la théorie humorale de la santé et de la maladie au profit d'une approche localisationniste, lésionnelle, anatomo-clinique des maladies [8], ouvrant la voie à la spécialisation des disciplines médicales [28].

Cette spécialisation s'est d'abord inscrite dans l'organisation des hôpitaux. À la fin du XVIII^e siècle, les hôpitaux parisiens – Bicêtre (pour les hommes) et la Salpêtrière (pour les femmes) – sont divisés tous deux en deux hospices : l'un pour la « vieillesse », l'autre pour « la folie, l'épilepsie et l'imbécillité ». Désormais, au lieu de partager le sort des « déviants » et des criminels dans les prisons de l'hôpital général, les personnes souffrant de trouble mentaux se retrouvent avec un statut de personne malade [31], que renforcera la loi du 30 juin 1838 [9]. Les médecins prenant en charge ces malades doivent alors élaborer des théories, des langages et des techniques propres. Cependant, l'ensemble constitué par « la folie, l'épilepsie et l'imbécillité » semble non réductible à une approche localisationniste, lésionnelle et anatomo-clinique de ces troubles. Deux conceptions de la psychiatrie, alors en pleine expansion institutionnelle, s'opposent déjà entre les médecins désirant rattacher la prise en charge de ces malades à celle de la médecine générale, d'une part, et les médecins affirmant une autonomie propre, d'autre part. Cette dichotomie des approches sera renforcée par la loi de 1838 qui met en place dans chaque département un asile d'aliénés, à Paris : l'hôpital Sainte-Anne, conduisant à la fondation d'un corps de médecins fonctionnaires que l'on pourrait appeler « les médecins asilaires », en opposition aux « médecins hospitaliers » de Bicêtre ou la Salpêtrière [4,28]. Ces deux corps de médecins collaborent cependant à l'édification de la discipline médicale psychiatrique, notamment par la création de la première revue de psychiatrie (les Annales Médico-Psychologiques) en 1843 et la première société savante (la Société Médico-Psychologique). Pourtant les différences institutionnelles dans l'exercice de la pratique psychiatrique vont conduire à la constitution de théories, de langages et techniques sensiblement différents. Les médecins asilaires ont une pratique plutôt isolée alors que les médecins hospitaliers restent attachés à la médecine générale. Jean-Martin Charcot (1825–1893) en est une figure emblématique : devenu chef de service à la Salpêtrière en 1862, il réorganisa la clinique des maladies nerveuses en combinant à l'approche anatomo-clinique, les apports de l'électricité, notamment ceux de Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne (1806–1875), lui permettant d'ouvrir un laboratoire

d'anatomie-pathologie et un laboratoire d'électrodiagnostic et d'électrothérapie [24,25] (Fig. 1).

La spécialisation s'organisera ensuite dans les universités. En 1862 sont mis en place des cours d'enseignement spécialisé sur les maladies mentales et nerveuses. L'approche par spécialisation s'impose progressivement dans les universités, particulièrement après la défaite de la guerre de 1870 contre la Prusse et la remise en cause du savoir encyclopédique [28]. La première chaire de spécialité créée à Paris en 1877 est celle des maladies mentales [27]. Celle-ci s'implantera dans l'asile d'aliénés de Sainte-Anne et non à la Salpêtrière ou à Bicêtre, mais le titulaire de la chaire resta un médecin hospitalier, Ball, qui avait le soutien de Charcot, alors détenteur de la chaire d'anatomie-pathologie. Celui-ci deviendra détenteur de la chaire des maladies du système nerveux en 1882 et prônera ainsi un ralliement entre neurologie et psychiatrie, persuadé que la connaissance du système nerveux permettra d'aboutir à une compréhension physiologique des troubles mentaux. Cette organisation universitaire renforça donc la dichotomie entre médecins hospitaliers et médecins asilaires initiée par la spécialisation amorcée par la réorganisation hospitalière.

3. De l'anatomo-clinique à la psychologie de la santé : vers une nouvelle spécialisation de la psychiatrie

Les rapports de force au sein de la psychiatrie étaient en faveur des médecins hospitaliers jusqu'en 1968 [27]. En 1968, les rapports de forces s'inversent. La réforme instituant les Certificats d'Études Spécialisées (CES) de psychiatrie et de neurologie séparés (et donc la disparition de la neuropsychiatrie) et la réforme globale de

l'Université engagée par Edgar Faure permettent aux médecins asilaires, opposés aux « mandarinats hospitalo-universitaires », de s'occuper de l'enseignement et de la formation des futurs psychiatres. Cette situation perdurera jusqu'au rapport de la commission Fougères en 1978, guidé notamment par une volonté de maîtrise des dépenses de santé. Ce rapport conduira au Diplôme d'Études Spécialisées (DES), modelant la spécialisation en psychiatrie sur celle des autres spécialités et redonnant aux psychiatres universitaires le pouvoir de contrôler l'enseignement de la psychiatrie [27]. Pour une description détaillée des enjeux universitaires et des luttes de concurrence pour la spécialisation de la psychiatrie, voir [27].

L'opposition à une approche anatomo-clinique était assez caractéristique de l'enseignement des médecins asilaires, d'autant que les années 1950, notamment grâce à l'apparition concomitante des psychotropes, ont vu le développement de la psychothérapie institutionnelle et des écoles de psychanalyse proposant un cadre interprétatif alternatif des troubles mentaux [31]. La critique de l'approche médicale considérée comme « organiciste » sera notamment caractéristique des tomes du « Livre blanc de la Psychiatrie française » rédigés entre 1965 et 1967 et émanant notamment de la revue *L'Évolution Psychiatrique*. Cette opposition à la médecine générale, qui semble parfois caricaturée à sa dimension « somatique », « mono-référentielle » et « homogène », à la différence de la psychiatrie censée savoir intégrer la « complexité » dans un modèle « multi-référencé » et « hétérogène », perdure dans certains référentiels du métier de psychiatre récent, qui essaient de spécifier la psychiatrie par rapport à la médecine générale [12]. Les sur-spécialisations de la psychiatrie, par troubles notamment, ne pourraient qu'appartenir au champ des médecins hospitaliers qui resteraient finalement détachés d'une prise en charge multidisciplinaire indispensable pour reconstituer le sujet dans sa réalité globale et sa complexité.

La psychiatrie ne pourra vraiment se sur-spécialiser que si, en plus d'une compétence et d'une expérience renforcées dans des domaines précis, permettant d'accroître l'efficacité des soins et de la recherche dans des secteurs donnés, elle s'appuie sur un réseau solide de généralistes [15], de psychiatres, de psychothérapeutes et d'institutions médico-sociales elles-mêmes spécialisées [5]. Pour être et rester opérationnel, ce sur-spécialiste devra connaître et avoir parcouru l'ensemble du dispositif pour bénéficier d'un tronc commun de formation généraliste comme garant de son ancrage dans la réalité clinique et sanitaire. Le caractère évolutif, ouvert et cohérent de la formation au métier en fonction des évolutions scientifiques, techniques, sanitaires et sociétales et des choix en matière de politique de santé reste indispensable pour concilier sur-spécialisation et progrès médical [5].

Mais le médecin aliéniste ainsi que le sur-spécialiste en psychiatrie devront également estimer à nouveaux frais l'évolution des conceptions médicales de la maladie et de la santé, qui, par les concepts de la psychologie de la santé, a quitté une conception purement biomédicale comme bien souvent un certain regard psychiatrique voudrait la caricaturer. La psychologie de la santé apporte en effet des savoirs et techniques d'origine anglo-saxonne, et non d'origine psychanalytique, qui ont le mérite de proposer au médecin des compétences l'aidant à optimiser la prévention, la promotion des comportements de santé et la prise en charge des personnes malades [8,21]. La psychologie de la santé permet de tenir compte, de manière pragmatique et fondée sur un certain niveau de preuve, du point de vue du patient pour qui une maladie n'est pas simplement « une pathologie organique sous-jacente », la maladie venant faire irruption dans sa santé, le conduisant à devoir adapter ses comportements de santé. Ainsi, ces conceptions suivent l'évolution des définitions de la santé de l'Organisation Mondiale de la Santé : en 1946, la santé était « un état complet de bien-être physique, mental et social et non pas simplement

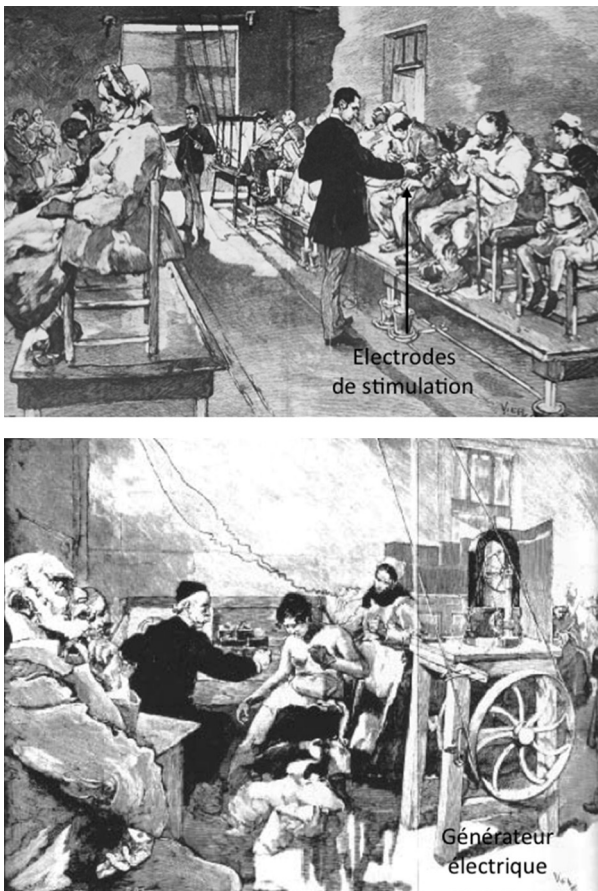


Fig. 1. Gravures de Daniel Vierge (1851–1904). Faradisation de malade psychiatrique au ^{xx}e siècle à la Salpêtrière [32]. Et laboratoire d'électrothérapie de la Salpêtrière, paru dans *Le Monde illustré* du 14 août 1887. Le service d'électrothérapie est décrit comme « une installation quasi industrielle de machines » [7].

l'absence de maladie ou de handicap », en 1984, une révision redéfinit la santé comme « l'ensemble des ressources sociales, personnelles et physiques permettant à l'individu de réaliser ses aspirations et de satisfaire ses besoins ». Cette définition est en lien, d'une part, avec une conception « bio-psycho-sociale » de la maladie mais également avec le concept de « transaction » défini par la psychologie de la santé. La maladie est en effet une rupture d'équilibre dans un ensemble biologique, psychologique et social, et la prise en charge va consister à redonner au patient l'ensemble des ressources nécessaires pour réaliser ses aspirations et satisfaire à nouveau ses besoins. Pour cela, il est essentiel que le médecin tienne compte :

- des représentations du patient concernant sa santé et la maladie (théorie profane) qui déterminent les comportements que le patient peut mettre en place ;
- des processus de transaction que le patient met en place face à la maladie [21].

Ces conceptions supposent une nouvelle approche de l'organisation hospitalière et universitaire de la sur-spécialisation en psychiatrie que nous avons détaillée succinctement dans la section 2. Il s'agira alors de passer d'une organisation fondée sur les concepts de l'anatomo-clinique de la maladie, à une organisation basée sur les conceptions de la psychologie de la santé [29].

La première organisation est celle de la spécialisation « classique » centrée sur une pathologie ou un organe. Il s'agit d'un modèle basé sur la pathologie unique, conduisant à des sur-spécialités autonomes, nécessitant l'interdisciplinarité basée sur le principe que l'addition des prises en charges permettrait une prise en charge cohérente [2,3].

La deuxième organisation part de trois constats :

- dans le domaine de la maladie chronique [13], et notamment de la plupart des troubles psychiatriques, la comorbidité est la règle plutôt que l'exception [18] ;
- les comportements adoptés par les patients souffrant de maladie chronique sont essentiels dans le cours évolutif et le pronostic de la maladie ;
- les besoins en termes de santé dans une population donnée sont déterminés par la santé publique [29].

En psychiatrie, la comorbidité entre troubles mentaux et pathologies non psychiatriques est extrêmement fréquente : les patients souffrant de trouble mentaux sont en effet plus susceptibles de présenter des problèmes médicaux généraux que le reste de la population [16], ils ont un accès restreint à des soins non psychiatriques de qualité [26] et ont donc un taux de mortalité pour raison non psychiatrique augmenté [19]. En termes de santé publique, les psychiatres ont donc pour mission de prendre en charge la santé psychiatrique et non psychiatrique des patients. « Les psychiatres sont de vrais docteurs » (sic) [34] et doivent donc se questionner sur les besoins de santé spécifiques que certains groupes de patients spécifiques auraient [29]. Ce nouveau type de sur-spécialisation, que l'on pourrait qualifier de spécialisation généraliste ou de situation (et non par pathologie), implique de savoir identifier épidémiologiquement ces groupes de patients spécifiques et leurs besoins de santé afin d'organiser une offre de soins adaptée dans un système donné [30,37,41]. Des leviers stratégiques ont été identifiés pour favoriser ce type de sur-spécialisation nécessitant une réorganisation du champ médical ; pour revue, voir [13,20,29,39]. Les différentes sur-spécialisations qu'impliquerait cette nouvelle organisation restent à mettre en place en psychiatrie [14,22], mais ouvrent des perspectives permettant de dépasser la dichotomie que nous avons soulignée

dans la section précédente. Encore faudrait-il que les psychiatres soient prêts à changer [33], trop de psychiatres adoptant « la perspective de la psychopathologie plutôt que celle de la santé, également importante » [35].

4. Conclusion

La psychiatrie est sans nul doute, parmi toutes les autres spécialités, celle où les luttes pour la définition de la discipline et de ses sur-spécialités sont les plus importantes [27]. Cependant, les positionnements idéologiques, particulièrement ceux qui tentent de comparer la psychiatrie aux autres spécialités médicales, risquent bien souvent de caricaturer les autres spécialités médicales au nom d'une prétendue spécificité clinique (« psychopathologique ») de l'homme malade en psychiatrie. Cette prédominance de la quête d'une épistémologie clinique restreint la possibilité d'une épistémologie thérapeutique, conditions de possibilités à la fois d'une spécialisation et sur-spécialisation efficaces en psychiatrie et d'un savoir thérapeutique unifié [17]. La spécificité de la spécialisation en psychiatrie pourrait donc être de porter au nom d'une médecine de qualité, et non de sa spécificité supposée, les outils pragmatiques développés par la santé publique et la psychologie de la santé afin d'améliorer la santé à la fois des individus et de la population.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciement

Dr Alexandru Gaman, Créteil, pour la correction de l'anglais.

Références

- [1] Académie de Médecine. Dictionnaire médical de l'Académie de médecine – version 2014. Paris: Académie de Médecine; 2014 , <http://dictionnaire.academie-medicine.fr/>.
- [2] Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The clinical applications of a system's approach. *PLoS Med* 2006;3:e209.
- [3] Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS Med* 2006;3:e208.
- [4] Allilaire JF. Une page de l'histoire de la psychiatrie à la Salpêtrière. *Ann Med Psychol* 2012;170:425–6.
- [5] Allilaire JF. Les enjeux de la démarche qualité en psychiatrie. *Ann Med Psychol* 2013;171:22–4.
- [6] Binswanger L. Introduction à l'analyse existentielle. Paris: Minuit; 1971.
- [7] Blondel C. La reconnaissance de l'électricité médicale et ses « machines à guérir ». *Ann Hist Electric* 2010;8:38–51.
- [8] Bruchon-Schweitzer M. Psychologie de la santé : modèles, concepts et méthodes. Paris: Dunod; 2005.
- [9] Dassa D. La loi du 30 juin 1838 et l'histoire de la psychiatrie. *Faculté de Médecine*; 1988.
- [10] Descarte R. Discours de la méthode. Paris: Garnier-Flammarion; 1966.
- [11] Fassin D. Faire de la santé publique. Paris: EHESP; 2008.
- [12] FFP. Référentiel du métier de psychiatre Sainte-Anne. Fédération Française de Psychiatrie; 2014.
- [13] Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *BMJ* 2007;334:1016–7.
- [14] Fovet T, Amad A, Adins C, Thomas P. Psychotropes en milieu pénitentiaire : de la fiole à l'AMM. *Presse Med* 2014;43:520–8.
- [15] Fovet T, Amad A, Geoffroy P, Messaadi N, Thomas P. État actuel de la formation des médecins généralistes à la psychiatrie et à la santé mentale en France. *Info Psychiatr* 2014;90:319–22.
- [16] Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 21):10–5.
- [17] Hardy-Baylé M. Modèles théoriques en psychiatrie – Épistémologie. In: Guelfi J, Rouillon F, editors. *Manuel de psychiatrie*. Paris: Elsevier-Masson; 2012.
- [18] Hardy-Baylé M, Hardy P, Corruble E, Passerieux C. Enseignement de la psychiatrie. Rueil-Malmaison: Doin; 2008.
- [19] Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11–53.
- [20] Kindig DA. A pay-for-population health performance system. *JAMA* 2006;296:2611–3.

- [21] Koleck M, Bruchon-Schweitzer M, Bourgeois ML. Stress et coping : un modèle intégratif en psychologie de la santé. *Ann Med Psychol* 2003;161:809–15.
- [22] Lancon C. [Depression and health state]. *Encéphale* 2010;5(36 Suppl.):S112–6.
- [23] Micoulaud-Franchi JA. Conversion du regard chez l'étudiant en médecine : expérience d'un « orphelin de la science ». *Pedag Med* 2010;11:187–96.
- [24] Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Vion Dury J. [Element for a history of electricity and brain in psychiatry. Beginning and development of electrical brain stimulation and electrical brain recording]. *Ann Med Psychol* 2013;171:318–22.
- [25] Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Vion Dury J. [Element for a history of electricity and brain in psychiatry. Psychiatric therapeutic applications of external electrical brain stimulation and electrical brain recording]. *Ann Med Psychol* 2013;171:323–8.
- [26] Phelan M, Stradins L, Morrison S. Physical health of people with severe mental illness. *BMJ* 2001;322:443–4.
- [27] Pinell P. La normalisation de la psychiatrie française. *Reg Sociol* 2004;29:3–21.
- [28] Pinell P. Champ médical et processus de spécialisation. *Acte Rech Sci Soc* 2005;156–7 [4–36].
- [29] Plochg T, Klazinga NS, Starfield B. Transforming medical professionalism to fit changing health needs. *BMC Med* 2009;7:64.
- [30] Plsek PE, Wilson T. Complexity, leadership, and management in healthcare organisations. *BMJ* 2001;323:746–9.
- [31] Postel J. Introduction à l'histoire de la psychiatrie. In: Guelfi J, Rouillon F, editors. *Manuel de psychiatrie*. Paris: Elsevier-Masson; 2012.
- [32] Quérel C. *Images de la folie*. Paris: Gallimard; 2010.
- [33] Robinson RL. Is it possible to educate a psychiatrist? *Ment Health Soc* 1976;3:362–71.
- [34] Robinson L. Are psychiatrists real doctors? A survey of the medical experience and training of psychiatric trainees in the west of Scotland. *Psychiatr Bull* 2005;29:62–4.
- [35] Shea S. *Conduite de l'entretien psychiatrique. L'art de la compréhension*. Paris: Elsevier; 2005.
- [36] Strauss A. *La trame de la négociation : sociologie qualitative et interactionnisme*. Paris: L'Harmattan; 1991.
- [37] Sturmberg JP. Systems and complexity thinking in general practice: part 1 - clinical application. *Aust Fam Physician* 2007;36:170–3.
- [38] Torpy JM, Burke AE, Glass RM. JAMA patient page. Medical specialties. *JAMA* 2007;298:1120.
- [39] Valentijn PP, Schepman SM, Opheij W, Bruijnzeels MA. Understanding integrated care: a comprehensive conceptual framework based on the integrative functions of primary care. *Int J Integr Care* 2013;13:e010.
- [40] van Effenterre A, Azoulay M. Formation aux psychothérapies durant l'internat de psychiatrie : points de vue des internes et des PU-PH. *Ann Med Psychol* 2013;171:329–33.
- [41] Wilson T, Holt T, Greenhalgh T. Complexity science: complexity and clinical care. *BMJ* 2001;323:685–8.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Sciences et psychiatrie

Sciences and psychiatry

Pierre Alexis Geoffroy^a, Ali Amad^b, Raphael Gaillard^{c,*}

^a Service de psychiatrie adulte, pôle neurosciences, GH Saint-Louis - Lariboisière - Fernand-Widal, AP-HP, 75475 Paris cedex 10, France

^b Université Lille Nord de France, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^c Service hospitalo-universitaire, pôle 15^e arrondissement, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Recherche
Publication
Facteur d'impact
Évaluation
Sciences humaines

Keywords:
Research
Publication
Impact factor
Evaluation
Humanities

RÉSUMÉ

Nous assistons actuellement à une inflation du nombre de journaux scientifiques et du nombre d'articles publiés dans des revues indexées. En pratique, 60 % des articles sont cités moins de 2 fois et donc probablement jamais lus. Sachant que les financements des auteurs scientifiques dépendent de leurs publications, tout les encourage à publier, et ce quelle que soit la portée de leurs résultats. On observe par conséquent l'émergence de techniques visant à amplifier artificiellement le nombre et l'impact des articles publiés. Cet article détaille quelques-unes de ces techniques : le *perroquetage*, le *saucissonnage*, le marketing, les co-auteurs « stars » fantômes, la mise en ligne précoce des articles acceptés, l'organisation en cartels, la multiplication des revues de littérature, et la disparition progressive des cas cliniques. Dans le paysage de la recherche biomédicale, la psychiatrie se situe extrêmement bien par rapport aux autres disciplines médicales. En effet, plusieurs revues en psychiatrie et en neurosciences possèdent des facteurs d'impact parmi les plus élevés des revues médicales. Malheureusement, la psychiatrie n'échappe évidemment pas aux dérives décrites précédemment. Des pistes sont proposées dans cet article pour pouvoir sortir de cette impasse et bénéficier d'une évaluation renouvelée de la qualité scientifique. Enfin, la question des sciences humaines est également discutée en lien avec les processus de publication actuels.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

We're currently witnessing an inflation of the number of scientific journals and of papers published in indexed journals. Indeed, 60 % of papers are cited less than twice and so probably are never read. Because the financing of scientific authors is based on their publications, everything encourages them to publish always more, and this regardless of the significance of their results. So emerging techniques to artificially boost the number and the impact of papers appear. We detailed here some of these key techniques: self plagiarism, salami slicing, marketing, famous ghost co-author, early online preview of accepted articles, cartels organization, proliferation of literature reviews, and gradual disappearance of clinical reports. Mapping the landscape of the biomedical research, psychiatry is extremely well-positioned compared to other medical disciplines. Indeed, many journals in psychiatry and neurosciences have impact factors among the highest of medical journals. Unfortunately, psychiatry is not immune to the drifts developed above. Ideas are proposed in this article to get out of this impasse and benefit from a renewed scientific quality assessment. Finally, the question of the humanities is also discussed in relation to the existing publication process.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : raphael.gaillard@normalesup.org (R. Gaillard).

1. Introduction

L'objet de cet article sera de tenter de dessiner les contours des dangers possibles liés aux systèmes actuels de publication scientifique. Un regard spécifique sera porté sur la psychiatrie dans le paysage général de la recherche biomédicale. Enfin, de cet état des lieux et de cette réflexion, nous tenterons de dégager ce que seraient des liens vertueux entre les « sciences » et la « psychiatrie ».

2. Quel paysage peut-on brosser de la recherche biomédicale ?

Dans l'un des pamphlets dont il est coutumier, l'ancien doyen de la faculté de Médecine Necker, le Professeur Philippe Even, dressait un sombre tableau de la recherche biomédicale française [2]. Dans les cinq revues internationales les plus prestigieuses (*Nature*, *Science*, *Nature Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*), en 2004, les auteurs français publiaient 85 articles, contre 230 émanant d'auteurs californiens, 93 de la seule ville de Londres et respectivement 127 et 70 des seules universités d'Harvard et de Cambridge. Parallèlement, l'inflation du nombre d'articles publiés dans des revues indexées était telle que 60 % des articles sont cités moins de 2 fois (donc probablement jamais lus), 30 % de 2 à 5 fois (donc probablement essentiellement par leurs auteurs dans des articles ultérieurs), ces scores s'effondrant ensuite très vite avec 6 % des articles cités 5 à 10 fois, 1,5 % de 10 à 20 fois et 0,5 % de 20 à 55 fois.

Comment comprendre une telle dilution des capacités de la France à publier au meilleur niveau ? Tout d'abord le très grand nombre de journaux indexés aboutit à une pléthore d'offres qui rend difficile d'identifier ce qui est pertinent de ce qui ne l'est pas. Le blogueur et assistant professeur à l'université Carnegie-Mellon à Pittsburgh, Luis Von Ahn (<http://vonahn.blogspot.fr>), le résume ainsi : on obtient une « masse proprement délirante d'articles écrits chaque année, dont l'écrasante majorité n'apporte pas grand-chose (voire rien du tout) à notre savoir collectif. Ce n'est, en fin de compte, rien d'autre que du spam ». Une telle masse d'informations, qui fait l'objet d'auto et d'inter-citations, constitue le dispositif type, de type autoréférenciel [6] pour favoriser l'émergence de bulles spéculatives. Dans l'édition du 13 août 2010 de *Nature News* [1], Zoe Corbyn commentait l'analyse des publications de *Science* sur 100 ans réalisée par Gregory Webster [9,10] et montrant qu'un moyen efficace d'augmenter le nombre de citations dont bénéficiera un article est de multiplier les citations d'autres auteurs par le simple allongement de la bibliographie. Sachant que les auteurs bénéficient de financements au gré de leurs publications (l'aphorisme fameux « *publish or perish* » [5]), tout les encourage à publier, quelle que soit la portée de leurs résultats. On observe par conséquent l'émergence de techniques visant à amplifier artificiellement le nombre d'articles publiés et leur impact. Ainsi, parmi de nombreuses techniques émanant des auteurs et/ou des éditeurs, nous pouvons décrire :

- le *perroquetage* (ou *self plagiarism*), consistant à répéter la même idée dans plusieurs articles différents, avec des variations plus ou moins subtiles du point de vue. Si l'utilisation à l'identique d'un même jeu de données est proscrite, des ré-analyses ou des « mises en perspectives » rendent généralement possible les duplicatas ;
- le saucissonnage (ou *salami slicing*), consistant à découper un jeu de données de façon à publier plusieurs articles sur le même jeu de données plutôt qu'un seul. L'objectif est de trouver l'élément minimal permettant une publication (ou *minimal publishable unit*). Cette stratégie est d'autant plus utile qu'elle permet de mettre en avant de façon sensiblement différente les auteurs, par exemple en changeant l'ordre ;

- le marketing, permettant de mettre en avant une interprétation possible des données de façon plus ou moins sensationnelle. Cet effet « Paris Match » a parfois sa place dans des journaux de bonne réputation par ailleurs ;
- les co-auteurs « stars » : certains noms très connus dans un domaine biomédical peuvent garantir à eux seuls un nombre de citation élevé du papier. C'est ainsi qu'en dépit parfois d'une qualité discutable, certaines publications se voient facilitées. C'est évidemment également la porte ouverte aux arrangements et aux auteurs fantômes (c'est-à-dire, prêtant leur nom, mais ne participant ni à l'étude, ni à l'écriture du papier) ;
- la mise en ligne précoce des articles acceptés : l'objectif noble de rendre accessible au plus tôt les travaux en voie de publication se double d'un objectif stratégique, car les citations accumulées pendant la publication en ligne ne seront comptabilisées pour le calcul du facteur d'impact de la revue qu'une fois le numéro contenant l'article étant officiellement publié. Rappelons que le facteur d'impact (ou *impact factor*) d'un journal est calculé en divisant le nombre de citations dont les articles de ce journal ont bénéficié par le nombre d'articles publiés. Ainsi, un article (et donc le journal) bénéficie de citations avant même sa sortie officielle ;
- l'organisation en cartels : le principe est celui des participations croisées entre plusieurs journaux, au gré d'accords visant à augmenter les inter-citations entre ces journaux ;
- la multiplication des revues de littérature : elles dopent le facteur d'impact de la revue car bien souvent les auteurs se contenteront de citer cette revue de la littérature plutôt que les articles originaux auxquels elle fait référence ;
- la disparition progressive des cas cliniques : ils ne sont que très peu cités et donc diminuent le facteur d'impact de la revue. Une solution intermédiaire consiste à leur faire subir un régime d'amaigrissement strict (pas de résumé, moins de 500 mots et moins de 5 références, par exemple). Outre la question primordiale de la valorisation de la clinique, c'est priver la communauté médicale d'informations précieuses pour la prise en charge des patients, ne serait-ce que la description d'effets secondaires survenus sous tel ou tel traitement.

Enfin, n'oublions pas de préciser que ce système entier de publication est sous-tendu par le seul indice de facteur d'impact qui ne se définit que par le nombre de citations moyen d'un article. Or l'impact d'un article sur la communauté biomédicale n'est pas forcément le reflet unique de son nombre de citations. Ainsi, certains articles peuvent être largement diffusés et très lus, mais pour autant être pas ou peu cités (car pas dans un journal très « impacté », ou écrits dans une autre langue que l'anglais, ou écrits par des gens peu connus de la communauté scientifique, etc.).

3. Comment se situe la psychiatrie dans le paysage de la recherche biomédicale ?

La psychiatrie se situe extrêmement bien par rapport aux autres disciplines médicales. En effet, plusieurs revues en psychiatrie et en neurosciences possèdent des facteurs d'impact parmi les plus élevés des revues médicales (Fig. 1).

Mais même s'il est utile de rappeler à nos tutelles ce positionnement très honorable de la psychiatrie dans la recherche biomédicale, il faut également avoir l'honnêteté de reconnaître qu'elle connaît les mêmes travers que ceux de l'ensemble de la recherche biomédicale, à commencer par la multiplication d'articles publiés sans que le plus souvent ceux-ci soient d'un réel intérêt. Comment limiter ces dérives actuelles et à venir ?

Le système de valorisation des cliniciens chercheurs et des chercheurs sur la base de leurs publications permet très difficilement d'échapper à une logique de maraîcher, comptabilisant le

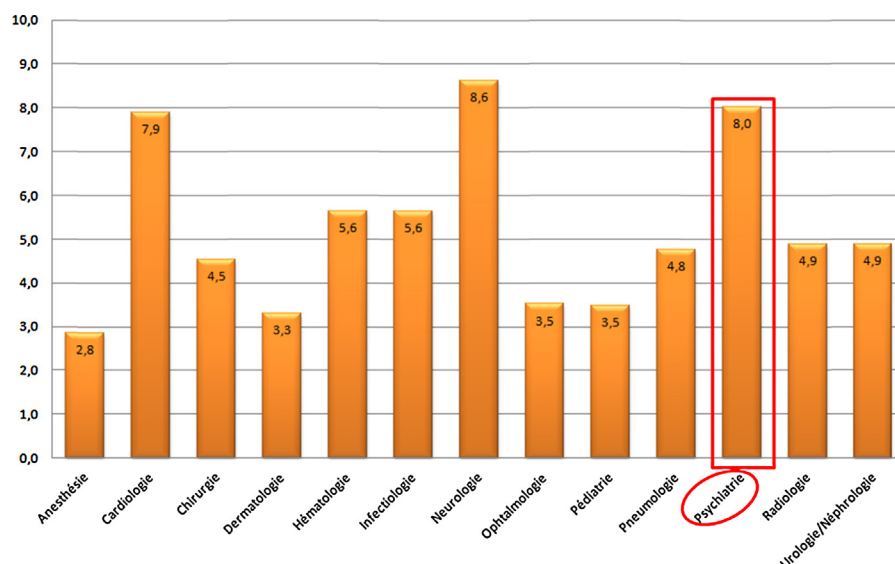


Fig. 1. Moyenne des 20 meilleurs facteurs d'impact selon la spécialité médicale.
<http://thomsonreuters.com/journal-citation-reports>.

poids de sa production et tentant d'en tirer le meilleur prix sur le marché, en l'occurrence de l'édition scientifique. Ce n'est probablement qu'au gré d'une évaluation renouée de la qualité scientifique que nous pourrions sortir de cette ornière. Les commissions de recrutement des établissements publics à caractère scientifique et technologique ou EPST (INSERM et CNRS) ont ouvert une voie extrême : les jeunes chercheurs recrutés ont le plus souvent publié un nombre faible d'articles mais dans les plus prestigieuses revues, à commencer par *Science* et *Nature*. Le recrutement se fait sur un objectif scientifique bien structuré, et volontiers sur des contrats à durée déterminée, fussent-ils prestigieux (équipes Avenir, par exemple). La stratégie a des limites. Tout d'abord elle laisse sur le carreau des scientifiques de qualité, qui n'ont d'autre solution que d'émigrer, exposant la France à la fuite des cerveaux que l'on connaît. Qui plus est, les moyens offerts aux heureux élus sont notoirement inférieurs à ceux offerts par les grandes universités étrangères, de sorte que la fuite pourrait tout aussi bien toucher l'ensemble des chercheurs. Enfin, un système contractuel suppose une flexibilité efficiente, qui passe notamment par un nombre suffisant de postes sur le territoire. Nommer sur un poste non titulaire sans qu'un projet de titularisation soit d'emblée envisagé (sous réserve de l'évaluation) et sans que les solutions alternatives soient assez nombreuses pourrait conduire à une précarisation, qui accentuerait là aussi la fuite des cerveaux. En 2011, nous avons rendu à la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche un rapport sur l'évolution des statuts hospitalo-universitaires [3]. Si un bon nombre des recommandations émises ont de fait été suivies, la recommandation de créer des postes de professeur assistant – praticien hospitalier (nommés pour cinq ans sur la base d'un contrat d'objectifs et de moyens tripartite entre le candidat, l'Université et l'hôpital de rattachement, avec l'accès possible à un poste de professeur des universités – praticien hospitalier au décours), sur le modèle des *tenure tracks* de la plupart des universités étrangères, s'est ainsi heurtée, à ce jour, à la peur d'une précarisation des jeunes hospitalo-universitaires. Si, dans le contexte actuel de pénurie médicale, évoquer une précarisation des jeunes médecins relève du paradoxe, il faut entendre le choc culturel que de telles perspectives semblent impliquer entre le statut de fonctionnaire et la flexibilité des carrières des chercheurs. Cela étant, c'est implicitement le choix que les conseils de Faculté font. De par l'utilisation du statut de maître de conférence comme statut d'attente, les conseils de Faculté

cherchent à limiter les risques, solution peu satisfaisante puisqu'il s'agit d'un statut titulaire. Plus fondamentalement, l'évaluation des candidats se fait sur la base d'un projet et de la cohérence des publications préalables entre elles avec ce projet, plutôt qu'en considérant la nomination d'un candidat comme le couronnement d'un parcours antérieur à l'aune du nombre d'articles publiés évalués à la louche.

Il est donc nécessaire de rappeler aux jeunes psychiatres souhaitant effectuer un parcours de recherche que l'objectif n'est pas de satisfaire telle ou telle évaluation mais de répondre à l'une ou l'autre (ou les deux) des deux ambitions suivantes : améliorer la condition des patients, enrichir les connaissances. On peut ainsi espérer que ne se multiplient pas davantage les publications qui ne répondent à aucune de ces ambitions (cas le plus fréquent). Sans nul doute la logique de marché fondée sur le nombre de publications et le facteur d'impact des journaux éloigneront régulièrement les candidats de cette noble perspective. Ce d'autant que les laboratoires de recherche hospitalo-universitaires mélangent volontiers les genres en conditionnant l'accès à un poste hospitalo-universitaire voire hospitalier au choix d'une thématique locale plutôt que d'orienter ces candidats vers des laboratoires d'excellence. Ou que ne manqueront pas d'éclorre de nouvelles bulles spéculatives autour d'approches « rentables » à un instant donné. Citons ainsi un usage possible de l'épidémiologie ou plus généralement des statistiques qui peut se résumer à la démarche suivante : mettre la main sur une cohorte existante (démarche politique essentiellement) et multiplier les publications mettant en évidence telle ou telle corrélation. Alors que les signaux épidémiologiques devraient nourrir une démarche scientifique visant à expliciter les mécanismes en cause, la recherche s'arrête ici le plus souvent à un constat pour le moins équivoque, qui n'est pas sans rappeler les corrélations aberrantes listées par le site <http://www.tylervigen.com> [8]. À titre d'exemple, le nombre de morts par noyade dans des piscines chaque année est bien corrélé au nombre de films sortis la même année avec l'acteur Nicholas Cage à l'affiche... Il se pourrait d'ailleurs que la corrélation que nous évoquions entre nombre de références dans la bibliographie d'un article et nombre de citations de cet article relève du même phénomène [7] (Fig. 2).

Quant aux méta-analyses, bien qu'utiles pour quantifier la taille d'effet de variables cliniques ou biologiques, celles-ci peuvent

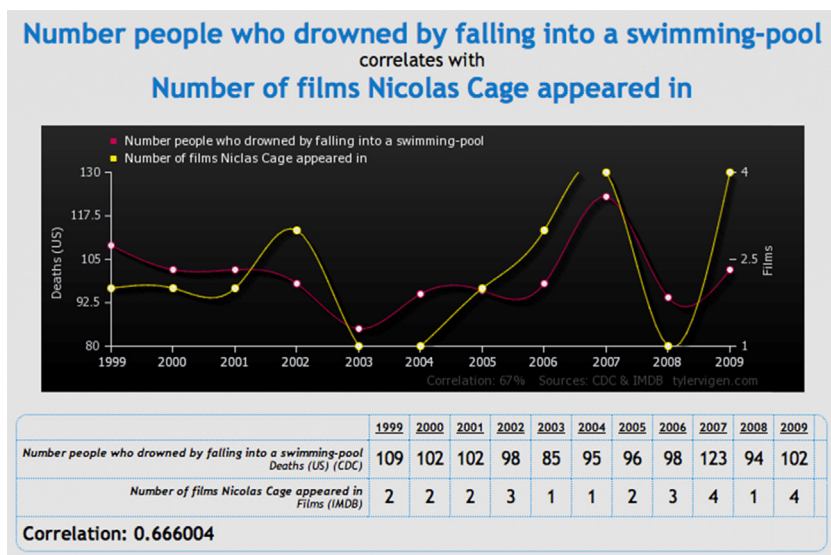


Fig. 2. Exemple de corrélation aberrante : le nombre de morts par noyade dans des piscine chaque année est corrélé au nombre de films sortis la même année avec l'acteur Nicholas Cage à l'affiche.

<http://www.tytlervigen.com>.

également se heurter à un problème de fond. En effet, la recherche clinique en psychiatrie est déjà obérée par la grande hétérogénéité clinique, rendant très difficile la démonstration d'un effet thérapeutique car celui-ci est mesuré sur le dénominateur commun de cette hétérogénéité. À tel point d'ailleurs que le directeur du National Institute of Mental Health (NIMH), Thomas Insel [4], propose de ne financer désormais que des projets de recherche clinique s'appuyant sur une physiopathologie spécifique, démarche extrême (et très discutable au vu de la découverte des principaux traitements le plus souvent au gré de la rencontre heureuse et fortuite avec d'autres disciplines médicales). Faire subir à des études, mettant difficilement en évidence un effet, la moulinette d'un niveau méta de traitement statistique (la méta-analyse) peut facilement aboutir à la confirmation d'un effet trivial (car franc) ou à une relativisation des bénéfices des traitements, nourrissant les polémiques dans les médias généralistes, le plus souvent aux dépens des patients.

4. La psychiatrie et les sciences humaines

Enfin, la question des sciences humaines ne peut laisser indifférent le psychiatre. Après les grands mouvements de balancier, le temps est probablement venu d'une réconciliation entre psychiatrie biologique, neurosciences et les grands courants des sciences humaines dont la psychanalyse. L'objectif n'est pas celui d'un rassemblement œcuménique, au gré d'un syncrétisme mou et totalisant. Il faut en effet résister à cette tentation des étudiants qui au gré d'un *shopping around* entre les différents séminaires qui leur sont proposés pourraient penser avoir eu accès à l'ensemble des connaissances seulement évoquées par ces séminaires. Toute démarche nécessite un investissement spécifique, volontiers long et difficile, et doit se soumettre à l'évaluation, quels qu'en soient les possibles travers. À ce titre, il est utile de rappeler qu'il existe des revues internationales de premier rang en sciences humaines, dont la publication est donc possible au-delà de microcosmes franco-français.

Nous aimerions terminer ce tour d'horizon sur l'évocation de Jean Delay. Scientifique de réputation internationale, autour de ses travaux de psychopharmacologie aussi bien que de neurophysiologie, co-inventeur avec Pierre Deniker du premier neuroleptique, en prescrivant la chlorpromazine aux patients psychotiques, sa culture n'ignorait pas la psychanalyse et ses avancées et il fut élu à l'Académie française. L'évolution des techniques et des connaissances interdit-elle une telle synthèse aujourd'hui ? L'avenir le dira, mais nous pouvons déjà répondre que devant l'ampleur des connaissances attendues pour les prochaines décennies autour de la psychiatrie, la solution passera toujours par l'excellence, quel qu'en soit le champ d'exercice, et non par de petits arrangements avec des systèmes d'évaluation volontiers caduques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Corbyn Z. An easy way to boost a paper's citations. Nat News 2010, <http://www.nature.com/news/2010/100813/full/news.2010.406.html>.
- [2] Even P. La recherche biomédicale en danger. Paris: Le Cherche Midi; 2010.
- [3] Gaillard R. Mission sur l'évolution du statut hospitalo-universitaire; 2011, http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Sante_-_secteur_hospitalier/53/6/Rapport_Gaillard_175536.pdf.
- [4] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): towards a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry 2010;167:748–51.
- [5] Neill US. Publish or perish, but at what cost? J Clin Invest 2008;118:2368.
- [6] Orléan A. L'empire de la valeur : refonder l'économie. Paris: Seuil; 2011.
- [7] Reference list Length and citations: a spurious relationship | The scholarly kitchen. 2010. Disponible sur : <http://scholarlykitchen.sspnet.org/2010/08/18/reference-list-length-and-citations-a-spurious-relationship/>.
- [8] Spurious Correlations. Disponible sur : <http://www.tytlervigen.com>.
- [9] Webster GD, Jonason PK, Schemer TO. Hot topics and popular papers in evolutionary psychology: analyses of title words and citation counts in Evolution and Human Behavior, 1979–2008. Evol Psychol 2009.
- [10] Webster GD. Scientists who cite more are cited more: evidence from over 50,000 science articles; 2010, <http://fun-research.netfirms.com/ispst/ispst2010.pdf>.

MÉMOIRE ORIGINAL

Les directives anticipées en psychiatrie : revue de la littérature qualitative, état des lieux et perspectives

Advanced directives in psychiatry: A review of the qualitative literature, a state-of-the-art and viewpoints

E. Maître^a, C. Debien^b, P. Nicaise^c, F. Wyngaerden^c, M. Le Galudec^d,
P. Genest^d, F. Ducrocq^e, P. Delamillieure^{f,g}, B. Lavoisy^h, M. Walter^d,
V. Dubois^c, G. Vaiva^{a,*}

^a Pôle de psychiatrie, médecine légale et médecine en milieu pénitentiaire, service de psychiatrie adulte, université Lille Nord de France, hôpital Michel-Fontan, CHRU de Lille, rue André-Verhaeghe, 59037 Lille cedex, France

^b CHU de Fort-de-France, 97200 Fort-de-France, France

^c Institut de recherche santé et société (IRSS), université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

^d Université de Bretagne Occidentale, CHRU de Brest, 29000 Brest, France

^e Pôle de l'urgence, service des urgences psychiatriques, université Lille Nord de France, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

^f Service de psychiatrie adulte, centre Esquirol, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France

^g UFR de médecine, université de Caen Basse Normandie, 14000 Caen, France

^h EPSM Lille-Métropole, 59000 Lille, France

Reçu le 25 avril 2012 ; accepté le 22 octobre 2012

Disponible sur Internet le 26 mars 2013

MOTS CLÉS

Directives
anticipées ;
Pathologies
psychotiques ;
Soins sous
contrainte ;
Joint crisis plan ;
Psychoéducation

Résumé Les directives anticipées sont un ensemble d'instructions écrites, rédigées à l'avance par une personne consciente, pour le cas où elle serait dans l'incapacité d'exprimer sa volonté. Dans certains pays, les directives anticipées sont aussi utilisées en psychiatrie dans la prise en charge de pathologies chroniques sévères comme la schizophrénie ou les troubles bipolaires. L'objectif est alors de permettre à un patient d'exprimer à l'avance ses volontés concernant sa prise en charge future, s'il devait traverser une nouvelle décompensation et se trouver dans l'incapacité de donner son consentement. Les directives anticipées permettent de donner des informations concernant les traitements médicamenteux, des instructions non médicales et de désigner une personne de confiance. Elles ont pour principal objectif la réduction de la fréquence des réhospitalisations, notamment lorsqu'elles se font sous contrainte. La revue de la littérature présentée dans ce travail permet de dresser un état des lieux de l'utilisation actuelle des directives anticipées en psychiatrie (DAP). Les bénéfices en termes de perception par les patients et de diminution des soins sous contrainte sont prometteurs. De plus, cette forme

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.vaiva@chru-lille.fr (G. Vaiva).

KEYWORDS

Psychiatric advance directives;
Psychotic disorders;
Joint crisis plan;
Compulsory treatment;
Psycho-education

d'intervention s'inscrit bien dans les nouvelles perspectives de soins actuelles qui mettent l'accent sur les actions d'éducation thérapeutique et de prévention. Au vu des résultats présentés, un modèle particulier de directives anticipées, le *joint crisis plan* (JCP), nous semble proposer l'approche la plus intéressante et la plus riche sur le plan clinique.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Summary

Background. — Advance Directives are written documents, which are used for people to notify their preference for a future situation when they are unable to give their consent. In psychiatry, *psychiatric advance directives* (PADs) can be used for patients with chronic psychotic disorders such as schizophrenia, or a bipolar disorder. PADs give the patient an opportunity to state wishes in advance about his/her treatment when he/she is in an acute state of illness. PADs were initially developed as a way for patients to defend themselves against the power of the psychiatrists, but are likely to become a useful tool in psychiatric care. PADs may contain information about medication, non pharmaceutical devices, and the name of a proxy decision maker. The main objective is to reduce the number of compulsory hospitalisations.

Objective. — This article is a qualitative review which carries out a state-of-the-art on the use of PADs for people with chronic psychotic disorders and defines suggestions to include this intervention in the French psychiatric context.

Method. — We used the keywords *psychiatric advance directives*, *crisis card*, *Ulysse directives*, *joint crisis plan* (JCP) in the MEDLINE database to propose a qualitative review. We selected original clinical studies about the use of PADs for people with psychotic disorders.

Results. — We included 36 articles. The qualitative analysis identified seven main themes: different types of PADs, effectiveness of PADs, practical use of PADs, patient's views, clinician's views, economical aspects, and legal aspects. The content of the PADs is consistent with psychiatric standard care in nearly all cases, regarding medical instructions, pre-emergency interventions, non-hospital alternatives and non-medical personal care. Patients use their PADs to describe prodromal symptoms of relapse and to suggest a treatment and a hospitalisation in advance. PADs are not used to refuse all treatments. Patients show a strong interest in creating a directive and a high level of satisfaction when using it. They feel they have more control over their mental health problem and are more respected and valued as a person. Thirty-six to fifty-three percent of clinicians had positive opinions regarding PADs. They valued the increase of the patient's autonomy and the prevention of relapse, but were concerned about difficulties for accessing the documents, and about the lack of training of the medical teams. Clinicians also feared the pressure of relatives or partners on treatment decisions. The qualitative analysis revealed the specific benefit of the JCP, a particular type of PADs negotiated with the medical team, on the reduction of the general number of admissions. We can identify practical problems such as the lack of accessibility to PADs in emergency situations, and the clinician's reluctance to use PADs. The only economical evaluation showed a non-significant decrease in total costs.

Discussion. — PADs are used in a few countries, although their benefits in terms of patient's perceptions and compulsory admissions are promising. The JCP proposes a specific clinical approach based on therapeutic alliance. Its creation also involves the clinician, family members and a neutral mediator in a negotiated process. The JCP is likely to be the most efficient PAD model in reducing compulsory admissions. The use of the JCP appears to be relevant in the context of the new French legislation, establishing outpatient commitment orders and could be an effective way to improve the relationships with patients.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Introduction

Le développement actuel des programmes d'éducation thérapeutique, d'une part, ainsi que l'application de la loi du 5 juillet 2011 créant notamment la notion de programmes de soins ambulatoires sous contrainte, d'autre part, proposent de nouveaux enjeux dans les prises en charge psychiatriques. Ces modalités de soins récentes nous incitent à rechercher des outils innovants applicables à ces nouveaux cadres thérapeutiques.

Les directives anticipées sont des instructions écrites, données à l'avance par une personne consciente, pour le

cas où elle serait dans l'incapacité d'exprimer sa volonté. Elles sont fréquemment utilisées en médecine pour prendre en compte les souhaits des patients dans les décisions de fin de vie. Dans certains pays anglo-saxons, les directives anticipées ont aussi été développées en psychiatrie. C'est Tomas Szasz qui évoque, dès 1982, la notion de vœu psychiatrique qui défendait alors un modèle de prise en charge conçu comme un moyen de défense pour le patient face au corps médical psychiatrique décrit comme tout puissant et aliénant [1]. Au milieu des années 1990, les équipes de recherche commencent à s'approprier le sujet dans le cadre de la prise en charge médicale de

pathologies psychiatriques chroniques sévères comme la schizophrénie ou les troubles bipolaires, emboitant ainsi le pas aux associations de patients qui avaient commencé à s'intéresser à ce type de projet. L'objectif des directives anticipées est alors de permettre à un patient d'exprimer par anticipation ses demandes concernant sa prise en charge future, s'il devait traverser une nouvelle décompensation et se trouver dans l'incapacité de donner son consentement. Ces directives permettent de donner des informations concernant les traitements médicamenteux, des instructions non médicales ou encore de désigner une personne de confiance chargée de prendre les décisions pour le patient.

En donnant plus d'importance aux choix du patient concernant sa prise en charge lorsqu'il traverse une période difficile, les directives anticipées en psychiatrie (DAP) ont pour principal objectif la réduction de la fréquence des hospitalisations et notamment des soins sous contrainte. Il s'agit d'aborder directement les aspects délicats de la prise en charge où le consentement du patient est sollicité et de formaliser des solutions concrètes à ces situations conflictuelles. De surcroît, il s'agit aussi d'identifier — et d'aider le patient à identifier — les signes précurseurs de rechute, afin d'initier, d'une part, une prise en charge la plus précoce possible et, d'autre part, une aide à verbaliser autour de la maladie et de ses conséquences dans sa vie.

L'utilisation d'un tel outil soulève toutefois un certain nombre de questionnements tant au plan éthique que déontologique, concernant le respect du secret médical ou la reconnaissance légale des directives et de leur pouvoir contraignant.

La revue de littérature effectuée propose un état des lieux de l'utilisation actuelle des DAP et des perspectives d'application au contexte actuel du soin psychiatrique en France.

Matériel et méthode

La revue de la littérature a été menée dans la base de données Medline en utilisant le moteur de recherche PubMed avec les mots-clés suivants : *psychiatric advance directives* (PAD), *crisis card*, *Ulysse directives*, *joint crisis plan* (JCP). Ont été inclus : toute étude ou essai clinique original, de quelque type, que ce soit paru dans une revue à comité de lecture, ainsi que les études portant sur l'utilisation des DAP pour des populations de patients souffrant de psychoses chroniques. L'analyse a pris en compte les articles publiés entre 1966 et décembre 2011.

Résultats

Analyse quantitative

Le mot-clé PAD rapporte 275 articles référencés dans PubMed. Parmi eux, 129 (46,9 %) ont été exclus à la lecture du titre. Trente-trois articles (22,6 %) parmi les 146 restants correspondaient aux critères d'inclusion. Le mot-clé JCP rapporte 15 articles, dont quatre correspondent aux critères d'inclusion. Le mot-clé *crisis card* permet de relever 28 articles. Parmi les huit articles de psychiatrie, un seul

correspondait aux critères d'inclusion choisis. Le mot-clé *Ulysse directives* relève 20 articles, mais un seul est inclus dans l'analyse.

Trente-six articles ont donc été inclus au terme de la recherche bibliographique. Parmi les publications étudiées, nous relevons 15 études transversales (41,6 %), sept études descriptives présentant une analyse qualitative (19,5 %), cinq essais randomisés contrôlés, dont un protocole (13,8 %), cinq études de cohorte prospectives (13,8 %), trois revues de la littérature, dont une méta-analyse (8,3 %) et une analyse médico-économique (2,7 %). L'analyse qualitative des articles inclus nous a permis d'identifier sept thématiques d'étude principales : les différents modèles de directives anticipées (8,3 %), l'efficacité des directives anticipées (16,7 %), l'utilisation en pratique des directives anticipées (19,5 %), les perceptions des patients (25 %), les perceptions des médecins (25 %), les aspects économiques (2,7 %) et les aspects législatifs (2,7 %).

Analyse qualitative

Les différentes formes de directives anticipées en psychiatrie

Les DAP sont des documents reconnus légalement qui permettent au patient d'exprimer ses volontés sur trois aspects de sa prise en charge : des préférences de traitements, la rédaction d'informations personnelles et pratiques à prendre en compte dans la prise en charge, et la désignation d'une personne de confiance (*proxy decision maker*) qui sera alors légalement en mesure de prendre des décisions concernant les traitements du patient. Les DAP sont remplies individuellement par le patient, à un moment où son discernement n'est pas altéré. Elles sont utilisées dans quelques pays dont les États-Unis, l'Australie ou encore la Suisse.

Le JCP est un modèle de directive anticipée développé en Grande-Bretagne. Il s'agit de l'élaboration des préférences du patient par lui-même, en collaboration avec l'équipe de soin qui le suit [2,3]. Le JCP est encore un protocole de recherche et n'est pas utilisé en pratique courante. Les directives sont rédigées à l'occasion d'une réunion regroupant le patient, des soignants qui le connaissent, un ou plusieurs proches et un tiers, le médiateur. Si l'équipe médicale soutient les directives, on les nomme JCP, sinon elles expriment simplement les vœux du patient et sont appelées *crisis card* [4].

Ulysses directives est le terme employé aux Pays-Bas pour désigner des directives anticipées portant spécifiquement sur le fait d'accepter à l'avance une hospitalisation et/ou un traitement particulier lors d'une rechute psychotique [5].

Les plans de traitement (*treatment plans*) sont utilisés en routine au Royaume-Uni et contiennent souvent une conduite à tenir en cas de crise. Ils doivent être signés par le patient, qui en reçoit une copie. Toutefois, les plans de traitement ne sont pas forcément établis en présence du patient. Si c'est le cas, ils sont alors comparables à une directive anticipée.

Le *wellness recovery action plan* est un document établi par le patient, sans l'implication d'un soignant. Pour cela, il doit faire la liste des événements pouvant induire une recrudescence de symptômes et identifier ce qui lui

permet de rester stable. Ensuite, il décrit les symptômes et ses instructions à suivre en cas de crise. Le plan comporte la désignation d'une personne de confiance qui sera chargée de les appliquer.

Réalisation pratique des directives anticipées en psychiatrie (exemple du *joint crisis plan*)

Certains proposent l'utilisation d'un livret qui est remis au patient et qu'il doit remplir avec ses préférences de soins [6]. Dès 1998, un logiciel informatique, AD-Maker, a été spécifiquement conçu pour guider le patient dans la réalisation de ses directives anticipées [7,8].

La réalisation du JCP dépend d'une méthodologie stricte. Il s'agit d'une intervention personnalisée qui consiste en une réunion (*crisis planning meeting*) regroupant le patient, ses différents référents médico-sociaux ainsi que toute autre personne qu'il aura souhaité inviter. Préalablement à la réunion, lors d'une première rencontre, le patient se voit remettre un livret (*menu*) qui présente les grands thèmes pouvant être abordés dans les directives anticipées, afin de l'aider à réfléchir à ce qu'il voudra écrire sur sa propre carte. Un de membres de l'équipe de recherche joue le rôle de médiateur (*facilitator*) et anime la réunion. Il doit encourager une discussion ouverte et permettre à chacun de s'exprimer librement tout en s'assurant que ce qui est finalement retenu dans les directives est bien le fait du patient. Une intervention proche de celle utilisée pour le JCP est proposée par Swanson et al. avec l'organisation d'une session d'aide dite facilitatrice, pour la rédaction de directives anticipées [9].

Une équipe suisse présente une intervention spécifique basée sur les théories cognitivo-comportementales et les techniques d'entretien motivationnel appliquées à la prise en charge de patients atteints de troubles bipolaires et schizo-affectifs [10].

L'accessibilité et le suivi des directives anticipées en psychiatrie en cas de crise

Dans les études américaines de Srebnik et Russo développant un protocole s'attachant à faire connaître aux médecins prenant en charge la crise l'existence de directives, on remarque que, malgré un protocole strict, les soignants n'ont pu accéder aux directives que dans 20 % des situations aiguës [11,12]. Les auteurs identifient trois facteurs prédictifs statistiquement associés à l'utilisation des directives anticipées : un nombre de crises plus élevé ($p < 0,01$), l'absence de soins ambulatoires sous contrainte dans l'année précédente ($p < 0,01$), la présence d'un parent relié au premier degré comme personne de confiance désignée pour prendre les décisions ($p < 0,05$).

Une autre étude américaine révèle que la prise en charge concorde avec les directives dans 67 % des cas (+ ou -22 %). Les demandes concernant la prise en charge médicale sont respectées dans 80 à 100 % des cas. La consultation d'une personne de confiance désignée comme substitut pour les prises de décisions n'est respectée que dans 60 % des cas. Mais l'implication d'un substitut aux décisions lors de la crise est associée significativement à une plus grande concordance entre les directives et la prise en charge (73 %, $p < 0,003$) [12].

Le contenu des directives anticipées en psychiatrie

Quatre-vingt à 93 % des patients choisissent de spécifier des traitements auxquels ils consentent à l'avance. Soixante-huit à 70 % des patients citent au moins un médicament qu'ils refusent. La crainte d'effets secondaires est la raison invoquée le plus fréquemment par les patients pour justifier leur refus de traitement et 36 % d'entre eux accepteraient un autre traitement s'il pouvait corriger ces effets secondaires. Aucun patient ne refuse tous les traitements psychotropes.

Les patients utilisent fréquemment les directives pour détailler les symptômes prodromiques et la symptomatologie en période de crise [2,9,11]. Les directives anticipées comprennent dans près de 90 % des cas un consentement à l'avance pour une hospitalisation [10]. La conduite à tenir en cas de rechute et les circonstances devant conduire à une hospitalisation sont détaillées dans la majorité des directives.

Les instructions non médicales portent essentiellement sur la notification des personnes à prévenir en cas d'hospitalisation (81 à 98 %). Le pourcentage de patients désignant dans leurs directives un substitut est élevé mais varie d'une étude à l'autre : de 46 à 78 %.

L'efficacité des directives anticipées en psychiatrie

Deux essais randomisés contrôlés étudient l'impact des directives anticipées sur le nombre d'hospitalisations sous contrainte et obtiennent des résultats contradictoires. Papageorgiou et al. ne relèvent aucune différence significative entre le groupe témoin et le groupe ayant rédigé des directives anticipées concernant le nombre d'hospitalisations globales (libres et sous contrainte), ainsi que sur la durée des hospitalisations [6]. En revanche, l'essai randomisé contrôlé de Henderson et al. révèle des écarts significatifs entre le groupe témoin et le groupe intervention constitué de patients ayant établi un JCP [13]. L'étude retrouve pour le groupe intervention une réduction globale des hospitalisations et en particulier des hospitalisations sous contrainte (30 % versus 44 %, $p = 0,07$ et 13 % versus 27 %, $p = 0,03$).

L'étude de cohorte portant sur un petit échantillon de patients de Khazaal et al. rapporte une diminution significative du nombre d'hospitalisations globales, mais aussi des hospitalisations sous contrainte et des durées d'hospitalisations, et ce après deux ans de suivi [14]. La méta-analyse de la Cochrane Collaboration portant sur les directives anticipées inclut les deux essais randomisés contrôlés précédemment cités et conclut donc à l'impossibilité de formuler des recommandations cliniques en se basant sur un aussi faible nombre d'études, d'autant plus que les résultats présentés ne concordent pas [15].

Opinions générales des professionnels et pertinence des directives anticipées en psychiatrie

Selon les études, les directives anticipées sont perçues positivement par 36 à 53 % des soignants [16,17]. Seuls 53 % des soignants connaissent l'existence des DAP et 20 à 37 % d'entre eux leurs modalités de fonctionnement [16,18]. Selon les résultats de deux études qualitatives les soignants perçoivent positivement la valorisation de l'autonomie du patient et la possibilité pour lui d'être plus impliqué dans sa prise en charge. L'autre principal effet bénéfique perçu

par les soignants est la prévention de la rechute, ainsi que la possibilité de diminuer la durée de la décompensation. Enfin, la diminution du caractère coercitif de la prise en charge et le potentiel déstigmatisant des directives sont fréquemment cités en tant que bénéfices par les soignants [5,19].

Le manque d'accessibilité des documents (76 à 84 %), le manque de formation des équipes médicales (70 à 74 %), le manque de communication entre les différents intervenants (60 à 66 %) sont les obstacles les plus fréquemment rapportés [18]. Les psychiatres sont les professionnels de santé mentale qui ont le plus tendance à anticiper des obstacles potentiels.

Une des préoccupations fréquemment rapportées concerne le risque que les patients subissent des pressions lors de l'élaboration de leurs directives, soit par l'équipe soignante, soit par des proches [5,19]. Les professionnels de santé mentale perçoivent aussi de nombreux obstacles d'ordre pratique à l'utilisation de directives anticipées, en particulier les modalités de diffusion et d'accessibilité permanente [20].

Un autre point qui provoque la résistance des intervenants concerne la question de la compétence du patient au moment où il élabore ses directives [20]. Une équipe américaine propose l'utilisation d'une échelle pour évaluer la capacité des patients au moment d'exécuter leurs directives, la *competent assessment tool for psychiatric advance directives* (CAT-PAD) [21]. Les auteurs encouragent donc son utilisation non pas systématiquement, mais dans les cas où la question de la compétence du patient apparaît problématique et difficile à déterminer. Ils soulignent toutefois l'importance d'une interprétation par axe et non basée sur un score global.

En 2005, une étude américaine analysant le contenu de directives réalisées par des patients avec le logiciel AD-Maker, ainsi que l'évaluation de leur faisabilité clinique par des psychiatres expérimentés, retrouve une grande concordance entre les directives exprimées et les standards de soins [22]. Ses résultats sont comparables à ceux retrouvés dans une autre étude datant de 2006 où les préférences de traitements exprimées dans les directives sont évaluées comme faisables et cohérentes avec les pratiques de soins standards dans 90,5 % des cas [9].

Facteurs de respect du contenu des directives anticipées en psychiatrie

Il faut rappeler que, dans les pays où elles existent, aucune loi n'oblige un médecin à appliquer les directives anticipées. Le statut même des directives implique la liberté de choix du médecin. De plus, les lois régissant l'hospitalisation sous contrainte supplantent les directives anticipées. Ainsi, plus de la moitié des psychiatres interrogés considère que des antécédents de violence (55 %) ou de suicide (51 %) sont les facteurs les plus importants dans leur prise de décision. Les éléments en rapport avec la sévérité de la maladie sont aussi jugés comme des facteurs parmi les plus importants : le fonctionnement cognitif du patient (43 %), le niveau d'*insight* (36 %), l'histoire de la maladie psychotique (29 %). Près d'un quart des psychiatres rapporte leur préoccupation de devoir se défendre en justice comme étant associée à leur décision d'initier ou d'arrêter un traitement

pour un patient présentant une maladie mentale sévère [23].

Deux facteurs prédictifs de l'annulation des directives sont identifiés : le fait que le psychiatre se préoccupe des capacités d'*insight* du patient et du risque de violence. Soixante-douze pour cent des professionnels interrogés respectent un refus de traitement justifié par des raisons médicales et 22 % seulement appliquent une directive présentant des arguments reposant sur une symptomatologie délirante [24]. On ne retrouve pas de différence significative selon la profession. Dans cette étude, la raison du refus de traitement donnée par le patient est le seul facteur de décision influençant significativement la décision médicale.

On retrouve d'autant plus de refus de tenir compte des directives que le psychiatre donne de l'importance à l'opinion de la famille du patient ($p < 0,008$). Par ailleurs, le fait que le médecin sache que la législation ne l'oblige pas à suivre les directives est associé à plus d'intentions de respecter les directives ($p < 0,001$). De même, les médecins sont d'autant plus enclins à respecter les directives qu'ils accordent de l'importance au respect de l'autonomie du patient ($p < 0,001$) [17].

Opinions des patients sur les directives anticipées en psychiatrie

Les patients perçoivent globalement bien les enjeux de cette intervention lorsqu'ils ont pu bénéficier d'une information transmise par les soignants ou via le logiciel AD-Maker [8,25,26]. La compréhension est jugée bonne pour une large majorité des patients dans plusieurs études (90–82 %).

Cinquante-trois pour cent des patients interrogés se disent intéressés par la réalisation de directives anticipées [27]. Les raisons de cet intérêt les plus fréquemment évoquées sont la possibilité de désigner un référent (27 %), la confiance dans le bénéfice des DAP (27 %) et le fait de pouvoir éviter la répétition d'expériences de traitement négatives (17 %). Les principales raisons du désintérêt pour les DAP étaient l'inquiétude de participer à un protocole de recherche (22 %), le déni de la pathologie psychiatrique (19 %) et le fait de disposer déjà d'un plan de crise (17 %). La régression logistique retrouve deux facteurs prédictifs d'intérêt : le fait d'avoir un référent soutenant l'élaboration de directives et le fait de ne pas présenter d'antécédent de soins ambulatoires sous contrainte. Plusieurs études retrouvent des résultats concordants concernant l'existence d'un lien statistique significatif entre l'intensité du soutien des référents aux directives et l'intérêt de leurs patients pour celles-ci [2,27].

On retrouve un taux de satisfaction élevée chez les patients disposant de directives anticipées, de 74 à 86 % selon les études [2,26]. On constate que les perceptions globalement très positives à l'égard du JCP au temps initial tendent à s'estomper avec le temps. Ainsi, à 15 mois, une majorité de patients ne perçoivent pas de changements positifs apportés par le JCP. Un seul aspect évolue peu : les patients continuent à largement recommander le JCP (82 %) [28]. Dans une autre étude, le principal bénéfice des directives rapporté par une large majorité de patients (85 %) est la perception d'avoir plus de contrôle sur leur situation (*empowerment*) [26].

Sens donné aux directives

Les directives sont vues par les patients comme un moyen de rester liés à leur identité, de se considérer comme un acteur au centre des soins. Ce document constitue une preuve écrite de la capacité du patient à se penser en tant qu'individu en dehors des décompensations. C'est la question du respect qui leur est accordé que les patients évoquent ici et cette thématique est fréquemment retrouvée dans la littérature [9,25,29]. Les directives sont souvent perçues comme une garantie pour les patients qu'ils seront pris en charge avec respect, même lorsqu'ils iront très mal. Cette perspective apparaît comme rassurante et rend moins angoissante la possibilité d'une nouvelle hospitalisation.

Les patients rapportent aussi et argumentent leur difficulté à faire part de l'existence de leurs directives aux soignants qui les prennent en charge [29]. La première raison invoquée est la difficulté à se rappeler de l'existence même de leurs directives lors d'un état de décompensation aiguë. Les patients évoquent aussi une forme de réticence à communiquer aux soignants le fait qu'ils disposent de directives anticipées avec la crainte d'être mal perçus par les médecins ou d'être « punis » par une mise en isolement ou autre, s'ils parlent de leurs directives. D'autres encore évoquent le sentiment de ne pas se sentir accueilli et respecté, pour expliquer leur choix de taire l'existence de leurs directives.

Selon les études, 9,5 à 16,5 % des détenteurs de directives anticipées évoquent leur inquiétude concernant la rupture du secret médical et leur souhait que les informations ne soient pas diffusées à des personnes non concernées par leur prise en charge [2,26].

Aspects économiques des directives anticipées en psychiatrie

L'analyse retrouve un plus faible coût global par patient dans le groupe JCP, avec des dépenses de 10 616 € par patient pour les 15 mois de suivi, contre 12 217 € par patient dans le groupe témoin ; la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,057$) [30]. L'analyse de sensibilité permet toutefois de montrer qu'une réduction de la durée des hospitalisations de 14 jours supplémentaires dans le groupe JCP permettrait de rendre significative cette différence de dépenses par patients. L'analyse coûts-efficacité du JCP retrouve une probabilité de 67 à 95 % que le JCP soit plus efficace que l'information standardisée au plan économique. Le facteur occasionnant la plus grande variabilité est le temps passé par le médiateur à réaliser l'intervention JCP.

Discussion

En France, les directives anticipées ont été définies par la loi relative aux droits des malades et à la fin de vie du 22 avril 2005 ou loi Léonetti [31]. Il n'est pas fait mention d'une utilisation possible en psychiatrie, les directives étant définies par ce texte pour être prises en compte dans les situations de fin de vie. Les directives sont renouvelables et valables trois ans. Le médecin est tenu de les consulter, mais elles n'ont aucune valeur contraignante. La notion de personne de confiance avait déjà été introduite dans la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients [32]. Un patient peut ainsi désigner librement par écrit un proche

comme interlocuteur privilégié. La personne de confiance peut accompagner le patient dans ses soins et l'assister dans les prises de décisions. Si le patient n'est pas en état d'exprimer sa volonté, la personne de confiance est consultée par le médecin. Elle dispose d'un rôle consultatif, mais non décisionnel. La notion de personne de confiance a été transposée sans aménagements particuliers dans la loi de 2005 sur la fin de vie. Il est toutefois précisé que le contenu des directives anticipées prévaut sur l'avis de la personne de confiance. En revanche, la loi du 5 mars 2007 relative à la protection juridique des majeurs crée la notion de mandataire de protection future, soit une personne chargée de représenter le patient et de veiller à ses intérêts quand il ne sera plus en mesure de le faire du fait de l'altération de ses facultés [33]. La protection qui en résulte peut concerner aussi bien la personne que son patrimoine. Le rôle du mandataire de protection future se distingue lui aussi de celui de *proxy decision maker*, étant donné qu'il confère à cette personne un pouvoir légal particulièrement étendu ne se limitant pas à faire entendre les instructions souhaitées par le patient pour sa prise en charge médicale. Il s'agit là d'une mesure de protection qui n'a pas lieu d'être en urgence. Ces évolutions de la loi française tendent à accroître l'autonomie et les droits des patients en dessinant une législation moins paternaliste dans le domaine de la santé, créant ainsi un contexte qui apparaît favorable à l'introduction des directives anticipées dans les soins et dans la législation.

À la lecture de la littérature, il semble qu'il existe chez les psychiatres une perception inconsciente péjorative à l'égard des directives anticipées. Elles ont été initialement soutenues comme des instruments de défense des patients contre le pouvoir médical et ses excès, réels ou supposés [1]. Lorsqu'un patient oppose ses directives à la décision d'un médecin, celui-ci peut se sentir directement remis en cause, voire attaqué dans son savoir et sa pratique.

L'une des principales faiblesses des directives anticipées est le conflit d'intérêt entre les médecins et le patient qu'elles véhiculent et le dilemme éthique qu'elles donnent à résoudre. En effet, le droit de refuser un traitement est un droit du patient. De plus, ne pas respecter une directive anticipée c'est finalement nier la spécificité même d'un tel document puisqu'il représente la preuve d'une décision éclairée, prise par un patient lorsqu'il disposait de toutes ses capacités. En revanche, jusqu'à quel point un médecin peut-il accepter de laisser un patient en souffrance non traité [34] ? Ainsi, l'existence d'une loi spécifique concernant les directives anticipées psychiatriques, par sa rigidité, pose le problème de son application concrète.

Perspectives

Ouvrant de nouvelles perspectives dans le cadre des programmes d'éducation thérapeutique, les JCP pourraient aussi trouver un champ d'application comme alternative aux hospitalisations sous contrainte dans le cadre de la loi du 5 juillet 2011 créant la notion de programmes de soins ambulatoires sous contrainte. Nous avons conscience qu'une utilisation en routine du JCP impliquera une dénomination francophone qui reste encore à formaliser...

Il apparaît clairement que pour être utilisées efficacement, les DAP doivent être investies par les soignants

eux-mêmes. C'est en créant ce contexte de dialogue que les directives ne seront plus perçues comme des outils de défense contre le médecin, mais comme l'objet d'une réflexion commune sur la prise en charge d'une pathologie psychiatrique chronique. L'élaboration de directives anticipées doit être considérée comme un partage d'expertises : le praticien apporte ses connaissances médicales et scientifiques, le patient son savoir concernant sa maladie et son vécu des décompensations. Les DAP se révèlent alors supports d'une alliance thérapeutique qui se trouve au cœur de la prise en charge [35]. On identifie ici au premier plan la notion d'une relation médecin-patient de type participatif innovante qui s'oppose à une conception traditionnellement plus paternaliste de la médecine. Cette évolution dans la conception des soins rejoint les travaux actuels concernant l'éducation thérapeutique des patients dans une optique de prévention précoce des rechutes [36].

Au vu des résultats encourageants de Henderson et al. [28] sur la diminution des hospitalisations sous contrainte chez les patients disposant d'un JCP, nous pouvons souligner l'intérêt d'une prise en charge individualisée intensive, centrée sur le patient. Le vécu des patients va aussi dans le sens d'une intervention en étroite collaboration avec l'équipe de soin référente, où le cadre de l'entretien apparaît finalement aussi important que le contenu de la discussion. Une intervention du type JCP nous semble ainsi être l'un des modèles les plus complets de directives anticipées : une intervention personnalisée et intensive, mettant en jeu un clinicien indépendant ou médiateur, l'équipe de soins référente ainsi que des proches, permettait d'obtenir les meilleurs résultats en termes de réduction des hospitalisations sous contrainte.

Le processus de création des directives en lui-même nous semble particulièrement intéressant au plan thérapeutique, sous réserve qu'il soit « médicalisé ». De même, le fait de prévoir des séances à intervalles réguliers afin de réexaminer le contenu de ses directives avec le patient, de les modifier si nécessaire en fonction des événements récents, paraît important. De plus, il nous semble indispensable que le contenu des directives puisse systématiquement être repris avec l'équipe référente au décours de chaque situation de crise, que les directives aient été utilisées ou non. Il importe d'intégrer la possibilité d'une décompensation future dans l'existence présente du patient, tout en lui garantissant le maximum de stabilité par ailleurs. C'est à cette condition qu'il pourra envisager les soins de façon plus positive, moins inquiétante, et qu'il pourra s'y engager plus facilement donc plus précocement.

Notre revue de la littérature a donc permis de dresser un état des lieux de l'utilisation actuelle des DAP. Si peu de pays utilisent actuellement ce type d'outil, les bénéfices en termes de perception par les patients et de diminution du nombre d'hospitalisations, libres ou sous contrainte, sont prometteurs. De plus, cette forme d'intervention s'inscrit bien dans les nouvelles perspectives de soins actuelles qui mettent l'accent sur les actions d'éducation thérapeutique et de prévention.

Il reste à résoudre des problèmes en termes d'organisation du système de soins pour que les équipes puissent investir du temps et des budgets pour leur formation à l'utilisation des directives, et de plus amples recherches sont nécessaires en vue de leur utilisation

pratique. L'existence de soins et de traitements contraints constitue une autre limite à intégrer dans l'élaboration des directives. Toutefois, compte-tenu des bénéfices recherchés, et de l'innocuité de l'intervention clinique basée sur la relation médecin-patient, ce type de prise en charge semble pouvoir venir compléter efficacement l'arsenal des soins des pathologies psychiatriques chroniques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Szasz TS. The psychiatric will. A new mechanism for protecting persons against "psychosis" and psychiatry. *Am Psychol* 1982;37(7):762–70.
- [2] Sutherby K, Szmukler GI, Halpern A, et al. A study of 'crisis cards' in a community psychiatric service. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100(1):56–61.
- [3] Henderson C, Lee R, Herman D, et al. From psychiatric advance directives to the joint crisis plan. *Psychiatr Serv* 2009;60(10):1390–1.
- [4] Henderson C, Swanson JW, Szmukler G, et al. A typology of advance statements in mental health care. *Psychiatr Serv* 2008;59(1):63–71.
- [5] Vrekamp I. Ulysses directives in The Netherlands: opinions of psychiatrists and clients. *Health Policy* 2004;70(3):291–301.
- [6] Papageorgiou A, King M, Janmohamed A, et al. Advance directives for patients compulsorily admitted to hospital with serious mental illness. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2002;181:513–9.
- [7] Peto T, Srebnik D, Zick E, et al. Support needed to create psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2004;31(5):409–19.
- [8] Sherman PS. Computer-assisted creation of psychiatric advance directives. *Community Ment Health J* 1998;34(4):351–62.
- [9] Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB, et al. Facilitated psychiatric advance directives: a randomized trial of an intervention to foster advance treatment planning among persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1943–51.
- [10] Khazaal Y, Richard C, Matthieu-Darekar S, et al. Advance directives in bipolar disorder, a cognitive behavioural conceptualization. *Int J Law Psychiatry* 2008;31(1):1–8.
- [11] Srebnik D, Russo J. Use of psychiatric advance directives during psychiatric crisis events. *Adm Policy Ment Health* 2008;35(4):272–82.
- [12] Srebnik DS, Russo J. Consistency of psychiatric crisis care with advance directive instructions. *Psychiatr Serv* 2007;58(9):1157–63.
- [13] Henderson C, Flood C, Leese M, et al. Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in psychiatry: single blind randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329(7458):136.
- [14] Khazaal Y, Chatton A, Pasandini N, et al. Advance directives based on cognitive therapy: a way to overcome coercion related problems. *Patient Educ Couns* 2009;74(1):35–8.
- [15] Campbell LA, Kisely SR. Advance treatment directives for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005963.
- [16] Amering M, Denk E, Griengl H, et al. Psychiatric wills of mental health professionals: a survey of opinions regarding advance directives in psychiatry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34(1):30–4.

- [17] Elbogen EB, Swartz MS, Van Dorn R, et al. Clinical decision making and views about psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2006;57(3):350–5.
- [18] Van Dorn RA, Swartz MS, Elbogen EB, et al. Clinicians' attitudes regarding barriers to the implementation of psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2006;33(4):449–60.
- [19] Atkinson JM, Garner HC, Gilmour WH. Models of advance directives in mental health care: stakeholder views. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39(8):673–80.
- [20] Srebnik D, Brodoff L. Implementing psychiatric advance directives: service provider issues and answers. *J Behav Health Serv Res* 2003;30(3):253–68.
- [21] Srebnik D, Appelbaum PS, Russo J. Assessing competence to complete psychiatric advance directives with the competence assessment tool for psychiatric advance directives. *Compr Psychiatry* 2004;45(4):239–45.
- [22] Srebnik DS, Rutherford LT, Peto T, et al. The content and clinical utility of psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2005;56(5):592–8.
- [23] Swanson JW, Van Mccrary S, Swartz MS, et al. Overriding psychiatric advance directives: factors associated with psychiatrists' decisions to preempt patients' advance refusal of hospitalization and medication. *Law Hum Behav* 2007;31(1):77–90.
- [24] Wilder CM, Elbogen EB, Swartz MS, et al. Effect of patients' reasons for refusing treatment on implementing psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2007;58(10):1348–50.
- [25] Amering M, Stastny P, Hopper K. Psychiatric advance directives: qualitative study of informed deliberations by mental health service users. *Br J Psychiatry* 2005;186:247–52.
- [26] Backlar P, Mcfarland BH, Swanson JW, et al. Consumer, provider, and informal caregiver opinions on psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2001;28(6):427–41.
- [27] Srebnik DS, Russo J, Sage J, et al. Interest in psychiatric advance directives among high users of crisis services and hospitalization. *Psychiatr Serv* 2003;54(7):981–6.
- [28] Henderson C, Flood C, Leese M, et al. Views of service users and providers on joint crisis plans: single blind randomized controlled trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44(5):369–76.
- [29] Kim MM, Van Dorn RA, Scheyett AM, et al. Understanding the personal and clinical utility of psychiatric advance directives: a qualitative perspective. *Psychiatry* 2007;70(1):19–29.
- [30] Flood C, Byford S, Henderson C, et al. Joint crisis plans for people with psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7571):729.
- [31] JORF. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
- [32] JORF. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- [33] JORF. Loi n° 2007-308 du 5 mars 2007 portant réforme de la protection juridique des majeurs.
- [34] Szmukler G, Dawson J. Commentary: toward resolving some dilemmas concerning psychiatric advance directives. *J Am Acad Psychiatry Law* 2006;34(3):398–401.
- [35] Nicaise P, Lorant V, Dubois V. Psychiatric Advance Directives as a complex and multistage intervention: a realist systematic review. *Health Soc Care Community* 2012;20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2524.2012.01062.x>.
- [36] Maurel M. Education and recurrence prevention. *Encéphale* 2009;35(Suppl. 1):S20–3.

Fibromyalgie et psychiatrie : 35 ans plus tard... Quoi de neuf ?

Pierre A. Geoffroy^{1,5}, Ali Amad^{1,5}, Christine Gangloff^{2,4}, Pierre Thomas^{1,3,5}

1. Université Lille Nord-de-France, 59000 Lille, France

2. Université Paris Est-Créteil, 94000 Créteil, France

3. Laboratoire de neurosciences fonctionnelles et pathologies, EA 4559, Lille, France

4. AP-HP, Henri-Mondor-Albert-Chenevier Hospitals, 94000, France

5. CHU de Lille, 59000 Lille, France

Correspondance :

Pierre A. Geoffroy, Université Lille-Nord-de-France, 59000 Lille, France.
pierre.a.geoffroy@gmail.com

Disponible sur internet le :

■ Key points

Fibromyalgia and psychiatry: 35 years later... What's new?

Fibromyalgia (FM) is a complex disorder that affects 2 to 5% of the general population worldwide at any age and any sex, but more frequently in adult women.

The variability of symptoms and the frequency of comorbidities among patients with fibromyalgia make this a difficult disorder to diagnose and treat.

New diagnostic criteria are available to improve the diagnosis and care of patients. We propose the first French translation of the new diagnostic criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) 2010.

Although the etiology of fibromyalgia remains unclear, evidences suggest that biologic, genetic and environmental factors are involved.

This chronic psychophysical suffering state of fibromyalgia adversely affects the patient's quality of life, performance and mood.

Studies report a higher prevalence of psychiatric disorders in patients with fibromyalgia that requires careful history and evaluation for the presence of primary or secondary mood disturbances and psychological stress.

■ Points essentiels

La fibromyalgie est une maladie complexe touchant 2 à 5 % de la population générale dans le monde, quels que soient le sexe ou l'âge, avec toutefois une fréquence plus élevée chez les femmes adultes.

La variabilité des symptômes et la fréquence des comorbidités chez les patients souffrant de fibromyalgie en font une maladie un diagnostic difficile et complexe à traiter.

De nouveaux critères diagnostiques sont disponibles, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades. Nous proposons ici la première traduction française des nouveaux critères diagnostiques proposés par American College of Rheumatology (ACR) de 2010.

Bien que les causes de la fibromyalgie demeurent incertaines, il semble que des facteurs biologiques, génétiques et environnementaux soient impliqués.

Cette maladie douloureuse chronique psychosomatique affecte la qualité de la vie du patient, ses performances et son humeur. Les études rapportent une prévalence plus élevée de troubles psychiatriques chez les patients souffrant de fibromyalgie, ce qui doit conduire au recueil d'une anamnèse minutieuse ainsi qu'à la recherche de troubles de l'humeur primaires ou secondaires et de stress psychologiques.

Malgré l'absence d'étiopathogénie claire dans la fibromyalgie, la médecine fondée sur les preuves nous permet

Despite the absence of strong evidence of the fibromyalgia pathogenesis, evidence base medicine lead us to consider a biopsychosocial model and a multidisciplinary treatment.

Treatment of fibromyalgia requires a comprehensive and multidimensional approach with patient education, cognitive behavior therapy, exercise, physical therapy and pharmacological therapy. Today, the serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (milnacipran and duloxetine) and the antiepileptic (pregabalin) are the most effective drugs available for the treatment for fibromyalgia.

Therapeutic and pathophysiologic researches seem necessary in this disease and should establish an exemplary model for integrative disease where somatic and psychic form a continuum.

d'envisager une prise en charge selon un modèle bio psychosocial et multidisciplinaire du patient.

Le traitement de la fibromyalgie devrait bénéficier d'une approche globale et multidimensionnelle mêlant l'éducation du patient, la thérapie cognitivo-comportementale, l'exercice, la thérapie physique et la pharmacothérapie. Aujourd'hui, les inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (milnacipran et duloxétine) et les antiépileptiques (prégabaline) sont actuellement les médicaments les plus efficaces disponibles pour le traitement de la fibromyalgie.

Des recherches thérapeutiques et étiopathogéniques semblent nécessaires dans cette maladie et permettront peut-être de constituer un modèle exemplaire intégratif de maladie où somatique et psychisme forment un continuum.

La fibromyalgie (FM) tire son étymologie à la fois du latin « *fibra* » qui signifie « filament » et du grec ancien « *myos* » et « *algos* » qui se traduisent respectivement par « muscles » et « douleurs », autrement dit « douleur des filaments musculaires ». Cette maladie qui fait débat quant au processus étiopathogénique, dont les pistes de recherche vont des hypothèses neuroscientifiques aux hypothèses psychogènes et environnementales en passant par les théories métaboliques, apparaît sous une présentation clinique consensuelle et récurrente. Bien que l'étiologie de la FM ne soit pas complètement comprise, plusieurs facteurs favorisants ont été impliqués. Ainsi, le stress et les situations de souffrance physiques et psychiques seraient associés à un abaissement du seuil de sensation de la douleur et à des modifications neuro-endocrines [1]. Une définition acceptable de cette maladie, en fonction des données scientifiques actuelles, est celle d'un : « syndrome polyalgique d'évolution chronique médicalement inexpliqué dont l'origine est multifactorielle ».

Le nom de FM apparaît seulement en 1976 [2]. Cependant, Muhammad B. Yunus, expert américain depuis une trentaine d'années sur la FM, suggère que cette maladie existe depuis la nuit des temps et observe ainsi, différentes dénominations de la maladie à travers les siècles et retrouve l'ensemble ou une partie de la présentation clinique décrite actuellement [3]. Les premières descriptions datent du XIX^e siècle chez des jeunes filles qualifiées d'« hystériques » et décrivent une clinique associant des douleurs au moindre effort avec des points douloureux à la palpation. La description clinique s'enrichit avec les décennies, et nous relevons plusieurs dates marquantes avec en 1824 Balfour en Grande-Bretagne qui propose l'association de points douloureux avec rhumatismes comme critères diagnostiques, suivi en 1869 par Beard aux États-Unis qui observe dans un sous-groupe de la neurasthénie

les symptômes fondamentaux de la FM telle qu'elle se décrit de nos jours (voir plus bas). En 1904, W. Gowers en Grande-Bretagne nomme cette pathologie « fibrosite », signifiant « irritation nerveuse », ce qui est un premier pas vers la volonté de comprendre la pathogénie du trouble et qui eût un grand succès dans la première moitié du XX^e siècle. Deux canadiens en 1970, Modolfsky et Scarisbrick, sont les premiers à s'opposer à cette explication étiologique périphérique du trouble et proposent une cause centrale, argumentant leur théorie par des observations cliniques démontrant que des perturbations du sommeil induisent des symptômes proches de la fibrosite. Pour finir cette histoire non exhaustive de la FM, citons le professeur Khan en France qui propose l'acronyme syndrome polyalgique idiopathique diffus [SPID], qui apparaît pertinent sur le plan des connaissances actuelles, mais qui ne semble pas avoir fait l'objet d'un consensus international [4]. L'histoire de la FM s'est construite autour de nombreux concepts et de descriptions très hétérogènes. Ainsi, les psychiatres ont longtemps considéré la FM comme une nouvelle expression de l'hystérie et ont délaissé cette pathologie étudiée alors par d'autres disciplines et particulièrement par la rhumatologie [5]. Cependant, il est évident que la FM est par nature hétérogène et qu'il existe des liens étroits entre FM et facteurs psychiatriques, psychologiques et comportementaux. À l'heure actuelle, aucune cause n'a pu être clairement établie. De plus, en l'absence de données fondamentales physiopathologiques claires, il semble difficile voire impossible de proposer une explication sur le sens des liens entre troubles psychiatriques et fibromyalgie. Le *primum movens* reste pour l'instant inconnu : les troubles psychiques sont-ils secondaires à la douleur ou représentent-ils une fragilité favorisant la mise en place de la fibromyalgie ? En d'autres termes, les troubles psychiatriques correspondent-ils à une fragilité, une comorbidité ou à une complication [1]?

Malgré ces interrogations, la médecine fondée sur des preuves permet d'envisager une approche pragmatique construite sur un modèle bio psychosocial. En effet, les critères diagnostiques de la FM sont issus de consensus d'experts et plusieurs traitements ont fait la preuve de leur efficacité. Il en découle une prise en charge globale articulée autour d'une approche multidisciplinaire au service du malade et du praticien [6].

Aspect clinique

Épidémiologie

La prévalence de la FM est importante : 2 % à 5 % de la population, ce qui en fait la maladie douloureuse diffuse chronique la plus fréquente, avec une prédominance féminine très nette : 3,4 % contre 0,6 % chez les hommes ; cette prévalence augmente avec l'âge avec plus de 7 % entre 60 et 79 ans [7,8]. Ce syndrome a par conséquent un coût très important qui s'accroît en cas de dépression associée [9] et une très large étude récente portant sur 33 176 patients FM trouvait un coût total de soins trois fois supérieur à la population générale [10]. D'autres chiffres portent à réflexion : un patient atteint de FM est hospitalisé tous les trois ans et consulte un médecin en moyenne dix fois par an, dont un quart reçoit une pension d'invalidité, avec une mesure générale du niveau d'incapacité de la maladie équivalent à la polyarthrite rhumatoïde. Et ces mêmes études présentent des chiffres associés à une errance médicale des patients : 6 à 20 % consultent un rhumatologue, 10 % un spécialiste de la douleur, 80 % consultent quatre spécialistes différents avec une durée moyenne de diagnostic à quatre ans [11–13]. Une large étude française confirme les résultats internationaux et observe une large décroissance des moyens utilisés et des coûts de soins lorsque le diagnostic est porté plus tôt [14].

Diagnostic et aspect « physique » de la FM

Le diagnostic de FM est clinique [7,15,16]. Il s'articule autour de trois axes : une douleur, des points douloureux à la palpation et des signes associés qui sont très fréquents et qui doivent être recherchés (tableau I). Les autres symptômes associés sont : les symptômes dysautonomiques avec hypotension orthostatique, les anomalies de la microcirculation cutanée (froideur des extrémités avec paresthésies, livedo réticulaire, syndrome de Raynaud), les palpitations, une dyspareunie, un trouble de l'articulé dentaire, des troubles cognitifs atteignant la mémoire et la concentration, un syndrome des jambes sans repos, des impatiences nocturnes, des crampes, des sensations de gonflement des extrémités. Par ailleurs, l'examen somatique devra être dans les limites de la normale, relevant un bon état général, une intégrité osseuse et articulaire, l'absence de trouble neurologique, une force musculaire conservée, l'absence d'amyotrophie, d'œdème et de raideur ; ces éléments contrastent avec la gravité de la plainte fonctionnelle. Les premiers critères diagnostiques sont ceux de l'*American College of Rheumatology* (ACR), ils datent de 1990 et ont longtemps fait référence [15]. Ils se définissent par la présence de douleurs diffuses chroniques (plus de trois mois), ainsi que par la présence d'au moins 11 points douloureux sur 18 (neuf points à droite et à gauche, soit 18 au total), appelés aussi « points gâchette » et siégeant au niveau des insertions tendineuses (figure 1). Une étude récente souligne l'importance de la palpation de ces points sensibles, qui constitue une méthode facile, rapide et non invasive ; et dont le nombre de points tendineux est significativement corrélé à la sévérité de la maladie et à la symptomatologie dépressive dans la FM [17]. De plus, la définition et signification réelle des points douloureux sont subjectives et discutables. Ainsi, de nombreux malades sont diagnostiqués FM malgré l'absence de ces 11 points, et 25 % des patients FM ne remplissent pas les

TABLEAU I

Aspect clinique de la fibromyalgie

Caractéristiques de la douleur de FM	Points douloureux	Signes associés
Douleur diffuse et intense Majorée par le froid, la fatigue, le stress Début progressif ou brutal Évolution chronique (> 3 mois) Localisation vertébrales et rhizoméliques Au dessus et en dessous de la ceinture Dans les deux hémicorps Persistantes et rebelles aux traitements	Hyperalgésie de points musculotendineux Douloureux à une pression de 4 kg/cm ² (= blanchiment de l'ongle de l'examineur) État d'allodynie = douleur induite par un stimulus indolore à l'état normal Allodynie dite « généralisée »	Troubles du sommeil (80 à 90 %) Asthénie (80 %) avec recrudescence matinale Fatigabilité musculaire Déroutage matinal (80 %) Troubles digestifs fonctionnels (> 50 %) Céphalées (> 50 %) Syndrome de la vessie irritable (ou cystite interstitielle) Troubles dépressifs et anxieux

Le diagnostic de FM est clinique et s'articule autour de trois axes : une douleur, des points douloureux à la palpation et des signes associés (qui sont très fréquents et qui doivent être recherchés).

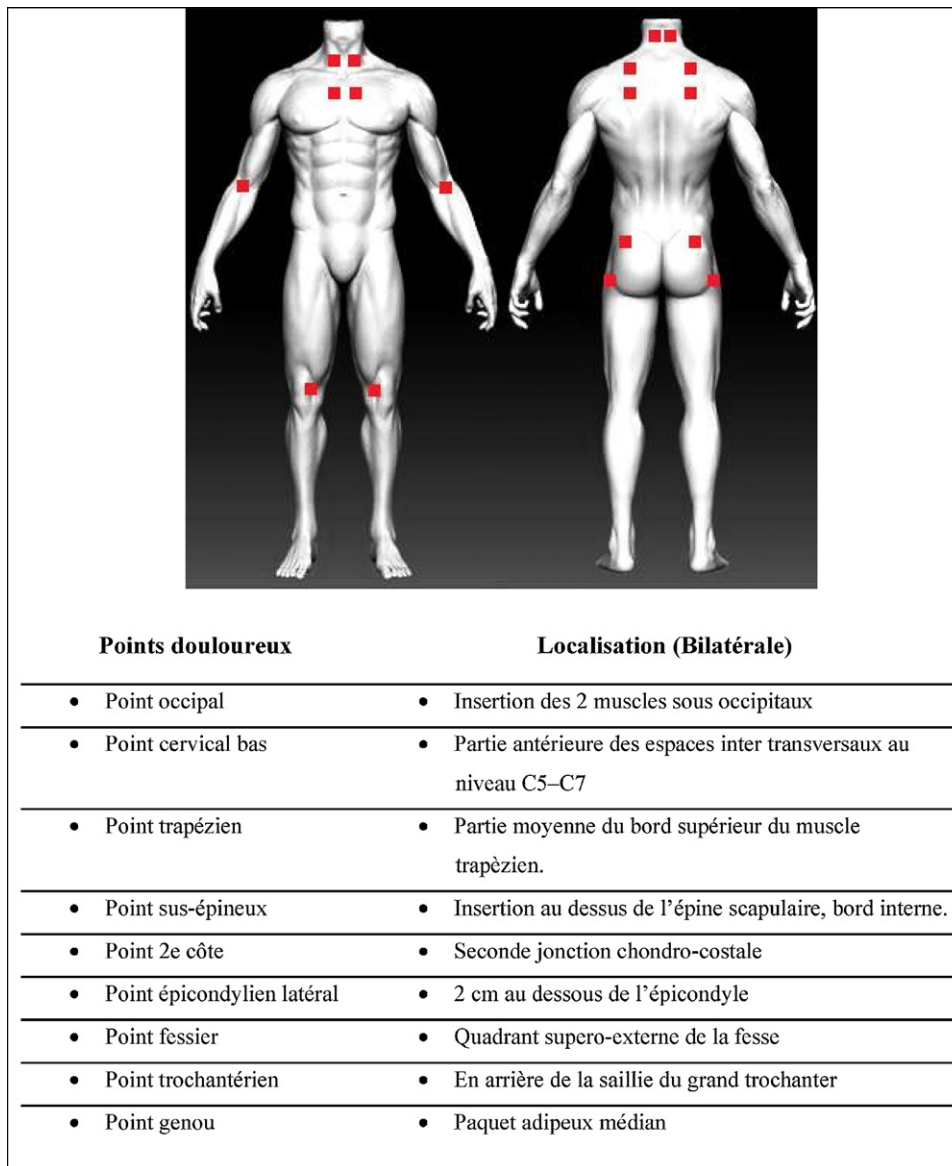


FIGURE 1
Représentation des 18 points douloureux diagnostiques de l'ACR

critères diagnostiques [7,16,18,19]. Très récemment, l'ACR s'est à nouveau penché sur la question dans l'objectif de proposer des critères simples et pratiques pour le diagnostic clinique de FM, utilisable dans les soins primaires et spécialisés et qui ne nécessitent pas un examen des points sensibles. Ils proposent ainsi de définir la FM à l'aide du *Widespread Pain Index* (WPI) et de l'échelle *Symptom Severity* (SS, échelle proposée et disponible dans leur publication) avec comme valeurs seuils ($WPI \geq 7$ et $SS \geq 5$) ou ($WPI 3-6$ et $SS \geq 9$), qui semblent diagnostiquer correctement dans 88,1 % des cas les patients [19]. Nous proposons ici la première traduction

française des nouveaux critères diagnostiques proposés par l'ACR de 2010 (encadré 1).

Signes associés et comorbidités générales

Les signes associés sont fréquents et sont présentés dans la dernière partie de l'encadré 12 [19]. Par ailleurs, les comorbidités générales sont nombreuses et la pathologie FM peut s'associer à des maladies rhumatologiques, endocriniennes, infectieuses, neurologiques ou de système [15,20,21]. La FM peut être selon certains auteurs dite secondaire ou primaire à ces maladies comorbides qu'il faut différencier et identifier,

ENCADRÉ 1

Critères diagnostiques de la fibromyalgie (FM) (issus des recommandations ACR 2010)

Critères :

Un patient remplit les critères diagnostiques de FM si les trois conditions suivantes sont remplies :

1. Index des douleurs diffuses ou Widespread Pain Index (WPI) ≥ 7 et échelle de sévérité des symptômes (SS) ≥ 5 ou WPI entre 3–6 et échelle SS ≥ 9 .
2. Symptômes présents à un niveau similaire pendant au moins trois mois.
3. Le patient n'a pas d'autre trouble qui pourrait expliquer la douleur.

1) Index WPI :

Noter le nombre de zones où le patient a ressenti la douleur au cours de la dernière semaine.

Dans combien de zones le patient a eu cette douleur? Le score sera compris entre 0 et 19. Ceinture scapulaire droite et gauche, haut du dos, bas du dos, abdomen, partie supérieure du thorax/cou droit et gauche, mâchoire droite et gauche, bras droit et gauche, avant-bras droit et gauche, hanche côté gauche et droit (fesse, trochanter), cuisse droite et gauche, jambe droite et gauche.

2) Score de l'échelle SS :

Pour chacun des trois symptômes : fatigue, réveil non reposé, symptômes cognitifs ; indiquer le score de gravité au cours de la dernière semaine pour chaque symptôme selon le barème suivant:

- 0 _ aucun trouble.
- 1 _ trouble léger ou modéré, généralement d'intensité légère ou intermittente.
- 2 _ modéré, troubles considérables, souvent présents et/ou à un niveau modéré.
- 3 _ sévère : trouble omniprésent, continu, handicapant au quotidien.

Considérant les symptômes somatiques en général, d'indiquer si le patient a : *

- 0 _ pas de symptôme.
- 1 _ peu de symptômes.
- 2 _ nombre modéré de symptômes.
- 3 _ beaucoup de symptômes.

Le score de l'échelle SS correspond à la somme de chaque score de gravité des trois symptômes (fatigue, réveil non reposé, symptômes cognitifs), additionnée au score de gravité des symptômes somatiques.

Le score final est compris entre 0 et 12.

* Les symptômes somatiques à rechercher : douleurs musculaires, syndrome du côlon irritable, fatigue, difficulté à penser ou à se souvenir, faiblesses musculaires, maux de tête, douleurs ou crampes abdominales, engourdissements ou picotements, étourdissements, insomnie, dépression, constipation, douleurs dans le haut de l'abdomen, nausées, nervosité, douleurs thoraciques, vision floue, fièvre, diarrhée, bouche sèche,

démangeaisons, respiration sifflante, syndrome de Raynaud, urticaire / zébrures, bourdonnements d'oreilles, vomissements, brûlures d'estomac, ulcères buccaux, perte/modification du goût, convulsions, yeux secs, essoufflement, perte d'appétit, éruptions cutanées, sensibilité au soleil, difficultés d'audition, ecchymoses faciles, perte des cheveux, besoin fréquent d'uriner, mictions douloureuses, spasmes de la vessie.

afin d'optimiser la prise en charge et le pronostic de la maladie FM [16,19,22]. Nous centrerons notre propos plus spécifiquement dans la partie suivante sur les comorbidités psychiatriques.

Fibromyalgie et psychiatrie

Maladies psychiatriques associées : dépression, troubles anxieux et traumatisme

Sur le plan psychiatrique, le syndrome dépressif et les troubles anxieux constituent deux grands groupes comorbides associés à la FM.

Le syndrome dépressif est fréquemment retrouvé au cours de la FM, allant selon les études de 20 à 80 % des patients contre 3 % dans la population générale [10,23]. De plus, on trouve dans 50 à 70 % des cas un antécédent personnel de dépression [24]. La présence d'une dépression retentit directement sur la sévérité des symptômes FM et on observe une majoration de la nociception et une qualité de vie plus altérée, ainsi qu'une plus grande fréquence d'éléments de vie malheureux [25].

Les troubles anxieux sont aussi très fréquents au cours de la maladie avec un taux allant de 13 à 63,8 % contre 1 % dans la population générale [10,23] et dont 77 % des patients FM rapportent qu'ils présentaient des troubles anxieux pré-morbides, avec un taux d'anxiété de 63 % contre 16 % chez les témoins et davantage de troubles panique (attaques de panique, spasmophilie) [24].

Il semble aussi exister un lien étroit entre FM et les états de stress post-traumatique (ESPT) [26] à tel point que certains auteurs évoquent une maladie du traumatisme psychique [27]. En effet, on retrouve chez les patients FM une fréquence plus élevée d'événements de vie stressants (maltraitements physiques et/ou sexuelles dans l'enfance) [28]. De plus, il a été démontré par exemple que les femmes atteintes de FM et victimes de l'attentat du 11 septembre 2001, ont développé entre autre significativement plus d'ESPT que les autres victimes ; et ces auteurs proposent l'hypothèse qu'il existe un spectre syndromique de la FM, où un sous-groupe de population vulnérable pourrait développer des maladies communes : FM, état dépressif majeur, trouble anxieux, ESPT [29]. Certaines études observent qu'environ 57 % des patients

ayant une fibromyalgie ont un nombre significatif de symptômes d'ESPT comme l'évitement, les reviviscences et l'anxiété [30,31]. Par ailleurs, au sein de la population fibromyalgique, il a été démontré que les patients fibromyalgiques « post-traumatiques » expérimentent un plus haut degré de douleur et une plus mauvaise qualité de vie que les patients fibromyalgiques de cause idiopathique [32]. Enfin, certains auteurs suggèrent l'importance d'identifier les éléments de stress extérieurs constituant de potentiels facteurs déclenchant de la FM, comme : les traumatismes physiques (choc, infection, etc.), les événements de vie, les stress professionnels, les stress post-traumatiques... Mais aussi, d'identifier les facteurs prédisposants personnels : personnalité, profession, violences dans l'enfance, conditions de vie, antécédents familiaux [26].

La personnalité des fibromyalgiques : approches dimensionnelles et catégorielles

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, les psychiatres ont longtemps associé la FM à des manifestations hystériques. Paradoxalement, il existe peu d'études sur la personnalité des patients FM.

D'après des études de personnalité utilisant une approche dimensionnelle, les patients souffrant de FM présenteraient des traits de personnalité hypocondriaques, dépressifs et hystériques plus importants par rapport aux patients ayant une polyarthrite rhumatoïde [33] et une autre étude montre un degré de névrosisme plus important chez les patients souffrant de FM en comparaison avec la population générale [34]. De plus, la faible estime de soi, la dépendance, la passivité, la victimisation, le catastrophisme, l'irritabilité, l'évitement et une réponse inadaptée à la perte sont fréquemment retrouvés associés à la maladie FM [35-37].

Dans une approche catégorielle, il semblerait aussi qu'il y ait une surreprésentation des troubles de personnalité dans la population de patients souffrant de FM, ainsi que chez leurs proches [22,38]. À titre d'exemple, une étude française retrouve 46,7 % de patients souffrant de FM comportant au moins un diagnostic de trouble de personnalité ; dont 30 % avec une personnalité obsessionnelle compulsive, 16,7 % avec personnalité type état limite et 16,7 % avec personnalité dépressive [28]. Une étude récente retrouve des chiffres similaires avec 31,1 % de troubles de personnalité retrouvés dans la population FM contre 13,3 % chez la population témoin [39]. Les études retrouvent des éléments de personnalités associés à une vulnérabilité psychologique au développement de la FM.

Autres troubles psychiatriques associés

Dans des hypothèses impliquant le dysfonctionnement dopaminergique chez les patients FM, une plus grande fréquence d'antécédents de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TADHA) a été montrée en comparant plus de 200 patientes FM à environ 200 sujets contrôles [40]. On trouve

aussi des troubles du sommeil montrant une diminution du temps passé en sommeil paradoxal et sommeil long profond, ainsi que de nombreux réveils nocturnes qui pourraient donc être associés à l'asthénie ressentie chez ces patients [41].

Pour conclure, certains auteurs vont jusqu'à considérer la maladie FM comme un syndrome faisant partie du spectre des troubles de l'humeur [23,42]. Ainsi, des observations ont été faites dans le suivi de famille FM, où les troubles de l'humeur étaient significativement surreprésentés par rapport aux familles de la population générale, suggérant des susceptibilités génétiques communes [43,44].

Un modèle bio psychosocial

Douleur : cause ou conséquence ? En l'absence d'élément étiopathogénique claire et en attendant des données fondamentales supplémentaires, il est actuellement impossible de répondre à cette question et de conclure sur l'apparition primaire ou secondaire de la douleur et des troubles psychiatriques dans le processus pathologique. Nous proposons d'envisager le modèle bio psychosocial dans l'attente d'une définition plus claire de la pathogénie FM [6,45]. Ce modèle intégratif peut permettre d'améliorer la prise en charge du patient comme le suggèrent les bons résultats obtenus par cette approche dans les affections douloureuses dorsales chroniques [46]. Nous utiliserons le modèle bio psychosocial de Vlaeyen et al. sur l'invalidité des douleurs chroniques [47,48] et tenterons de l'adapter à la FM. Le schéma de base décrit une douleur initiale aiguë, ce qui n'est pas confirmé sur le plan scientifique à l'heure actuel dans la fibromyalgie [1,8]. Nous adopterons donc la cinétique et le cercle vicieux de la douleur proposé par Vlaeyen sans prendre comme point de départ étiologique la douleur et en considérant chaque élément de ce cercle comme possible porte d'entrée dans le cercle vicieux de la maladie. Dans le modèle général, la douleur bouleverse le vécu de l'individu et ce processus est nommé catastrophisme. Ce dernier sera à l'origine d'une peur du mouvement ou d'une nouvelle blessure, qui entraîneront alors des conduites d'évitement, qui elles-mêmes seront la source d'un fléchissement de l'humeur de l'individu entraînant l'invalidité et une symptomatologie dépressive. Enfin, ces phénomènes alimenteront la douleur et auto-entretiendront la FM, s'inscrivant ainsi dans un cercle vicieux douloureux [6,49]. Cependant, comme le montre la *figure 2*, la douleur peut autant être source de dépression, que la dépression source de douleur et il n'y a aucun argument à l'heure actuelle qui permet de choisir une hypothèse plutôt qu'une autre [50]. La FM étant très hétérogène, on peut tout à fait envisager une grande variabilité interindividuelle dans le mode d'entrée dans la maladie (*figure 2*).

Ce modèle bio psychosocial fait appel à une réalité clinique où le retentissement pour l'individu est important. En effet, sur le plan professionnel on relève un taux d'incapacité

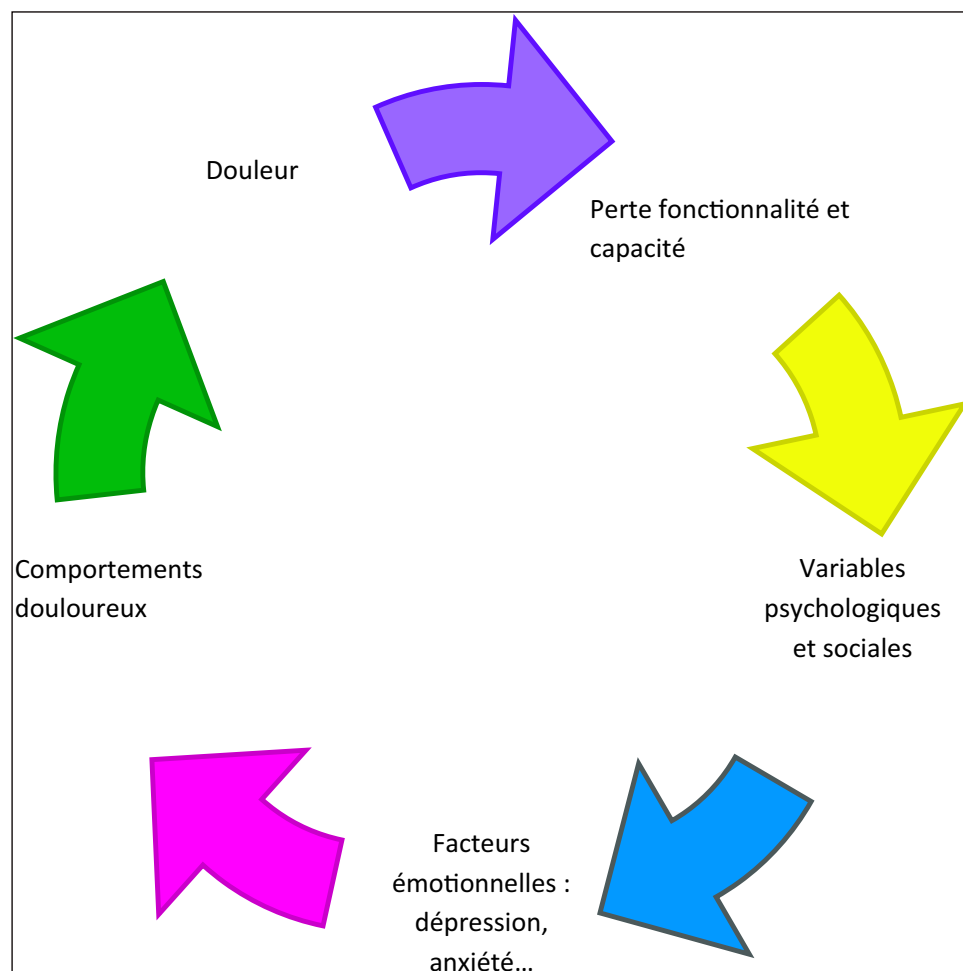


FIGURE 2
Cercle vicieux du modèle bio psychosocial de la fibromyalgie

professionnelle allant de 25 à 50 %, dans une population de malades qui pour 9,3 % sont invalides, 30 % changent d'emploi et qui pour 17 % constituent un motif de départ en retraite [51–53]. L'impact des facteurs psychologiques apparaît plus important que celui des facteurs physiques dans la prévision d'une incapacité future. Ces facteurs psychologiques sont donc indispensables à rechercher en vue d'une bonne évaluation du pronostic fonctionnel [54]. Il existe aussi un retentissement familial important avec un bouleversement de la cellule familiale et une qualité de vie bien altérée [12,25,55].

Prise en charge de la fibromyalgie en psychiatrie

Pour une approche multidisciplinaire

Nous possédons suffisamment d'arguments cliniques pour concevoir et adopter une prise en charge multidisciplinaire

globale permettant d'agir sur la composante psychique et physique du patient [56]. Les études scientifiques confirment toutes le bénéfice de ce type d'approche [8,22,57–59]. Mais cela n'est pas simple en pratique clinique car la FM met à mal le clinicien qui se trouve face à un patient qui souffre, mais dont il ne connaît pas l'étiologie exacte [20,60]. En effet, dans le cadre d'une affection physique classique, l'individu présente une plainte, source d'une demande de soins au médecin qui possède le savoir théorique et le savoir-faire et qui saura répondre correctement et de façon précise au patient. Dans la FM, nous sommes *a priori* en présence d'un syndrome somatique fonctionnel où le malade présente un trouble physique de présentation aspécifique dont les examens paracliniques usuels seront négatifs ou aspécifiques [21]. Le patient peut, dans certains cas, présenter une maladie autre, mais qui n'expliquera pas la FM. Ces patients font face, bien souvent, à des médecins peu habitués à ce genre de maladies et qui ne pourront apporter

qu'une réponse incomplète au patient. Cela a pour conséquence un « nomadisme médical » important [14], signe d'une détresse et d'une demande toujours en attente du patient. Plusieurs arguments justifient la nomination et le soin de cette affection médicalement inexpliquée. Le premier est que ce trouble touche une large population qui présente une souffrance chronique réelle et importante malgré, la physiopathologie incertaine. Les études montrent qu'une prise en charge de la maladie permet de diminuer très significativement son coût grâce à une baisse des prescriptions médicamenteuses et du taux de visites pour dépression, fatigue, douleurs, céphalées et troubles du sommeil [61]. En effet, dénommer la maladie permet de décrire des symptômes reconnus comme stéréotypés et baisse le nombre de consultations médicales. Par ailleurs, l'absence de diagnostic conduit à la répétition d'investigations inutiles et coûteuses. Enfin, le dernier élément et sans doute le plus important est qu'il semble nécessaire que le patient acquiert une reconnaissance de sa souffrance par le corps médical, source potentielle de complications thymiques et accède aux soins spécialisés dans l'état actuel de la science [62].

Approche médicamenteuse

Il est important de préciser qu'aucun traitement médicamenteux n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Trois médicaments (duloxétine, milnacipran, et prégabaline) sont approuvés par l'*American Food and Drug Administration* (FDA) et aucun n'est approuvé par l'*European Medicines Agency* (EMA) [58,63]. Le *tableau II* résume les principaux traitements médicamenteux, leurs classes thérapeutiques et leurs recommandations [16,41,58,64,65].

Les antalgiques de pallier I et III semblent inefficaces. Au sein du pallier II, seul le tramadol paraît efficace dans la maladie FM [66]. Le tramadol agit de manière agoniste sur les récepteurs

opioïdes mu et sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau synaptique. La posologie recommandée est de 50 à 100 mg quatre fois par jour. Il sera nécessaire d'être vigilant aux effets indésirables qui sont nombreux même à faible posologie (nausées, vomissements, malaises, chutes...). De plus, la molécule présente un intérêt en association avec le paracétamol [67].

Dans la classe des antidépresseurs, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont à utiliser en priorité [65]. Les classes et posologies proposées sont respectivement le minalcipran à 100 à 200 mg/j (dont une réduction de 40 % de la douleur a été observée), la duloxétine 60 à 120 mg/j, et la venlafaxine à 75 à 100 mg/j. L'effet antalgique a été démontré dans les études comme indépendant de l'effet thymique, il semble plus prolongé que les autres molécules antidépresseurs. Durant la phase préthérapeutique (deux premières semaines), il faut être vigilant aux effets indésirables (nausées, bouche sèche, insomnie, constipation, fatigue) et au phénomène de levée d'inhibition qui présente un risque suicidaire augmenté où l'adjonction d'un traitement anxiolytique sera à évaluer en début de traitement. Les premiers effets apparaissent à partir de deux semaines et l'efficacité du traitement ne pourra être évaluée qu'après six semaines d'un traitement bien conduit et à bonne dose.

La classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine semble présenter une action modeste avec un effet non prolongé nécessitant d'augmenter les posologies. Cet effet peu convaincant a été étudié pour trois molécules : la fluoxétine, le citalopram et la paroxétine.

Enfin, la classe des antidépresseurs tricycliques imipraminiques, comme l'amitriptyline, a une action relevée sur la douleur, le dérouillage et l'anxiété. Le mode d'action passe par l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La posologie recommandée est de 25 à 50 mg/j, mais l'effet tend à s'épuiser au bout de trois mois. Les effets indésirables sont par ailleurs plus fréquents que dans les deux classes précédentes et demanderont une surveillance plus rapprochée (sédation, effets anticholinergiques, prise de poids...) [41,58,67].

La classe des antiépileptiques est représentée par la gabapentine et la prégabaline. La gabapentine présente une efficacité contre la douleur, le sommeil et la fatigue malgré, un risque de perturbation du sommeil et d'accoutumance. Les effets secondaires sont fréquents et sont représentés essentiellement par des céphalées, des malaises, une sédation, des nausées, une somnolence et des œdèmes. La posologie journalière recommandée est de 100 à 600 mg, sans dépasser 1600 mg [41,64,67]. La prégabaline semble efficace contre la douleur, le sommeil et la fatigue. Elle est recommandée à la dose journalière de 300 à 600 mg et serait inefficace à 150 mg/j (idem placebo). Or, il s'agit d'un traitement dont la posologie est souvent limitée par la mauvaise tolérance [58].

TABEAU II

Classes thérapeutiques

Première intention	Deuxième intention	À éviter
Antidépresseurs	Carnitine	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Antalgiques	Hydroxy-butyrate	Corticoïdes
Anticonvulsivants	Agonistes dopaminergiques	

Ce tableau résume les principaux traitements médicamenteux, leurs classes thérapeutiques et leurs recommandations. Aucun traitement médicamenteux n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Trois médicaments (duloxétine, milnacipran et prégabaline) sont approuvés par l'*American Food and Drug Administration* (FDA) et aucun n'est approuvé par l'*European Medicines Agency* (EMA).

Enfin, la classe des agonistes dopaminergiques, représentée par le pramipexole [68,69] et le ropinirole [70,71], présente un intérêt dans le lien entre stress et douleur et dont l'un des médiateurs est la dopamine. Les premiers résultats actuels sont encourageants et doivent être confirmés [72].

Approche non médicamenteuse

Traitement physique TMS

La stimulation magnétique transcranienne répétée du cortex moteur (rTMS) a démontré une diminution significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie au rythme d'une séance par jour pendant dix jours lors d'une évaluation à 15 jours [73]. Cette étude a été confirmée par une équipe française présentant une amélioration à long terme (plus de six mois) avec des rTMS mensuelles du cortex moteur [74]. Les techniques de stimulation non invasives constituent des thérapies intéressantes dans les douleurs chroniques, dont les résultats prometteurs devront être confirmés dans la fibromyalgie [75].

Approche psychothérapeutique

Il existe un intérêt certain d'associer une prise en charge psychothérapeutique et plus particulièrement cognitivo-comportementale, aux traitements médicamenteux dans la FM [76]. En effet, une récente méta-analyse montre que les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont fortement recommandées dans la fibromyalgie (recommandations de grade A). L'hypnothérapie et les techniques d'expression émotionnelle écrite seraient également efficaces (grade B) [77]. Ainsi, les TCC apparaissent comme un élément essentiel de cette prise en charge [78–80]. Les études montrent que la FM survient souvent chez des patients avec une vie prémorbide « hyperactive » et certains considèrent que le réaménagement de la vie familiale et professionnelle constitue le premier traitement. Par ailleurs, il est important de prendre en charge les différents facteurs qui pérennisent et renforcent les symptômes physiques ou psychiques [16,26,41]. L'action porte sur l'intensité de la douleur, l'anxiété, la fatigue, l'humeur et les fonctions ; avec l'intention de contrôler la perception et les comportements douloureux à long terme [78]. L'approche psychothérapeutique cognitive semble primordiale dans la

pathologie fibromyalgique probablement plus que dans les autres maladies douloureuses chroniques. Il a été démontré par exemple que les femmes atteintes de fibromyalgie étaient plus sensibles aux facteurs cognitifs, dont le catastrophisme et l'état dépressif, que les patientes atteintes d'arthrite rhumatoïde [37].

Conclusion

Une approche biomédicale traditionnelle ne semble pas suffisamment efficace dans la FM et devrait laisser place à une prise en charge bio psychosociale qui a fait ses preuves dans les douleurs chroniques et dans la FM [46]. Dans l'attente de données scientifiques pathogéniques de la fibromyalgie plus précises, nous proposons d'adopter un modèle bio psychosocial dans l'intérêt de nos malades. À travers cette approche psychiatrique pragmatique, nous avons souligné l'intérêt de la prise en charge multidisciplinaire. La fibromyalgie est habituellement traitée par les rhumatologues et dans de nombreux cas, les comorbidités psychiatriques sont nombreuses. Ainsi, les psychiatres sont susceptibles d'apporter une aide précieuse à la prise en charge du malade. Par ailleurs, les thérapeutiques efficaces présentées sont toutes utilisées par les psychiatres quotidiennement légitimant leur action au niveau de l'initiation, de l'évaluation et du suivi thérapeutique [81]. Rappelons enfin que les syndromes somatiques fonctionnels sont étroitement intriqués aux pathologies dépressives et anxieuses. Pourtant, à ce jour, il n'est pas possible de considérer ces pathologies comme des « pathologies mentales communes » [82]. Cette maladie complexe, véritable problème de santé publique au poids socioéconomique colossal et à la souffrance lourde pour les patients, se doit de fédérer tous les moyens et professionnels compétents dans un souci d'efficacité et d'aide aux patients. Enfin, de nombreuses recherches thérapeutiques, mais aussi étiopathogéniques, semblent nécessaires dans cette pathologie. Celles-ci permettront, peut-être, de constituer un modèle exemplaire intégratif de maladie où somatique et psychisme forment un continuum.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:6-21.
- [2] Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(5):369-78.
- [3] Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: new research on an old malady. *BMJ* 1989;298(6672):474-5.
- [4] Kahn MF. Syndrome polyalgique idiopathique diffus fibrosite. *Fibromyalgie primitive*. *Doul Analg* 1988;1(4):159-64.
- [5] Jonas C. Fibromyalgie: maladie rhumatologique ou psychiatrique? *Presse Med* 2006;35(1-12, Suppl. 1):1676-7.
- [6] Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and

- women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus and catastrophizing. *Pain* 2003;102(3):243-50.
- [7] Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
 - [8] McCarberg BH. Clinical overview of fibromyalgia. *Am J Ther* (Internet). 2011 [cité 2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326083>.
 - [9] Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Wolfe F. Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently. *J Rheumatol* 2004;31(8):1621-9.
 - [10] Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007;61(9):1498-508.
 - [11] Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1560-70.
 - [12] Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. *Br J Rheumatol* 1997;36(7):786-93.
 - [13] Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24(6):1171-8.
 - [14] Lamotte M, Maugars Y, Le Lay K, Taïeb C. Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6 Suppl. 63):S64-70.
 - [15] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
 - [16] Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(1):5-10.
 - [17] Salli A, Yilmaz H, Ugurlu H. The relationship between tender point count and disease severity in patients with primary fibromyalgia. *Rheumatol. Int* [Internet]. 2010 [cité 2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20676644>.
 - [18] Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004;66(6):837-44.
 - [19] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(5):600-10.
 - [20] Friedberg F. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and related illnesses: a clinical model of assessment and intervention. *J Clin Psychol* 2010;66(6):641-65.
 - [21] Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl.):S14-21.
 - [22] Van Houdenhove B, Kempke S, Luyten P. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12(3):208-14.
 - [23] Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78(2):88-95.
 - [24] Yunus MB. The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(2):128-34.
 - [25] Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord* 2011;128(3):262-6.
 - [26] Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis and vulnerability. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl. 5):6-11.
 - [27] El-Hage W, Lamy C, Goupille P, Gaillard P, Camus V. Fibromyalgie : une maladie du traumatisme psychique? *Presse Med* 2006;35(11, Part 2):1683-9.
 - [28] Rose S, Cottencin O, Chouraki V, Wattier J-M, Houvenagel E, Vallet B et al. Importance des troubles de la personnalité et des comorbidités psychiatriques chez 30 patients atteints de fibromyalgie. *Presse Med* 2009;38(5):695-700.
 - [29] Raphael KG, Janal MN, Nayak S. Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Med* 2004;5(1):33-41.
 - [30] Cohen H, Neumann L, Haimann Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):38-50.
 - [31] Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000;16(2):127-34.
 - [32] Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1997;42(6):607-13.
 - [33] Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY et al. Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11(4):500-6.
 - [34] Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999;40(1):57-63.
 - [35] Alfici S, Sigal M, Landau M. Primary fibromyalgia syndrome: a variant of depressive disorder? *Psychother Psychosom* 1989;51(3):156-61.
 - [36] Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9(2):79-86.
 - [37] Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2493-500.
 - [38] Glazer Y, Buskila D, Cohen H, Ebsstein RP, Neumann L. Differences in the personality profile of fibromyalgia patients and their relatives with and without fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6 Suppl. 63):S27-32.
 - [39] Uguz F, Cicek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak I, Kaya N et al. Axis I and axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32(1):105-7.
 - [40] Reyero F, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Fernandez-Dapica P, Taboada D, Martin V, et al. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *European Psychiatry* [Internet]. [cité 2011]; In Press, Corrected Proof. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VM1-50H1HCJ-1/2/890601cf9720219aced3991a8c3cd06c>.
 - [41] Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):536-41.
 - [42] Hudson JI, Pope HG Jr. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of « affective spectrum disorder »? *J Rheumatol Suppl* 1989;19:15-22.
 - [43] Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1219-25.
 - [44] Hudson JI, Arnold LM, Keck PE Jr, Auchenbach MB, Pope HG Jr. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56(11):884-91.
 - [45] Masi AT, White KP, Pilcher JJ. Person-centered approach to care, teaching, and research in fibromyalgia syndrome: justification from biopsychosocial perspectives in populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(2):71-93.
 - [46] Main CJ, Richards HL, Fortune DG. Why put new wine in old bottles: the need for a biopsychosocial approach to the assessment, treatment, and understanding of unexplained and explained symptoms in medicine. *J Psychosom Res* 2000;48(6):S11-4.
 - [47] Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995;62(3):363-72.

- [48] Vlaeyen JW, Crombez G. Fear of movement/ (re)injury, avoidance and pain disability in chronic low back pain patients. *Man Ther* 1999;4(4):187-95.
- [49] McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):940-6.
- [50] Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA *et al.* Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127(Pt 4):835-43.
- [51] Cathey MA, Wolfe F, Kleinheksel SM, Hawley DJ. Socioeconomic impact of fibrositis. A study of 81 patients with primary fibrositis. *Am J Med* 1986;81(3A):78-84.
- [52] Hawley DJ, Wolfe F, Cathey MA. Pain, functional disability, and psychological status: a 12-month study of severity in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1988; 15(10): 1551-6.
- [53] Wolfe F, Cathey MA. Assessment of functional ability in patients with fibromyalgia. *Arch Intern Med* 1990;150(2):460.
- [54] Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine* 1995;20(6):722-8.
- [55] Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007;76(2):247-54.
- [56] Engel CC, Hyams KC, Scott K. Managing future Gulf War Syndromes: international lessons and new models of care. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361(1468): 707-20.
- [57] Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res* 1998;11(3): 186-95.
- [58] Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G *et al.* Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6 Suppl. 63):S110-6.
- [59] Thieme K, Gracely RH. Are psychological treatments effective for fibromyalgia pain? *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(6):443-50.
- [60] olde Hartman TC, Borghuis MS, Lucassen PLBJ, van de Laar FA, Speckens AE, van Weel C. Medically unexplained symptoms, somatisation disorder and hypochondriasis: course and prognosis. A systematic review. *J Psychosom Res* 2009;66(5):363-77.
- [61] Hughes G, Martinez C, Myon E, Taïeb C, Wessely S. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):177-83.
- [62] Houvenagel. Fibromyalgie. EMC. 2003;Appareil locomoteur. [15-916-A-10].
- [63] Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res* 2010;3:89-103.
- [64] Marcus DA. Fibromyalgia: diagnosis and treatment options. *Gend Med* 2009;6 (Suppl. 2):139-51.
- [65] Arnold LM. Management of psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8(3):241-5.
- [66] Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6(5):250-7.
- [67] Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract [Internet]*. 2010 décembre 28 [cité 2011 avril 14];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199320>.
- [68] Holman AJ. Fibromyalgia and pramipexole: promise and precaution. *J Rheumatol* 2003;30(12):2733.
- [69] Holman AJ. Impulse control disorder behaviors associated with pramipexole used to treat fibromyalgia. *J Gambi Stud* 2009;25(3): 425-31.
- [70] Holman AJ. Ropinirole, open preliminary observations of a dopamine agonist for refractory fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2003;9(4):277-9.
- [71] Holman AJ. Treatment of fibromyalgia: a changing of the guard. *Womens Health (Lond Engl)* 2005;1(3):409-20.
- [72] Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2495-505.
- [73] Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P *et al.* Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130(Pt 10):2661-70.
- [74] Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, *et al.* Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain [Internet]*. 2011 mars 10 [cité 2011 avr 15];Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397400>.
- [75] Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM *et al.* The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;1(4):337-44.
- [76] Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292(19):2388-95.
- [77] Thieme K, Häuser W, Batra A, Bernardy K, Felde E, Gesmann M *et al.* Psychotherapy in patients with fibromyalgia syndrome. *Schmerz* 2008;22(3):295-302.
- [78] Cathébras P, Lauwers A, Rousset H. Fibromyalgia. A critical review. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149(7):406-14.
- [79] Thieme K, Turk DC, Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):830-6.
- [80] Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R121.
- [81] Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(Suppl. 1):S25-30.
- [82] Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003;65(4):528-33.

TROUBLES DE L'HUMEUR



Dépression : concepts actuels

Depressions: current concepts

E. Corruble

INSERM U 669, Faculté de Médecine Paris-Sud, Service de psychiatrie, CHU de Bicêtre, AP-HP, 78, rue du Général Leclerc, 94230 Le-Kremlin-Bicêtre, France

MOTS CLÉS

Dépression ;
Rechute ;
Récurrence ;
Rémission ;
Guérison ;
Symptômes résiduels

Résumé Depuis les années 1980, avec la mise à disposition de nouveaux antidépresseurs, dits de deuxième génération, on a assisté à une accélération de développement des connaissances et à une amélioration des pratiques dans le champ des troubles dépressifs. D'une perspective à court terme focalisée sur l'épisode dépressif, on a évolué vers une approche à long terme, conduisant à définir notamment les notions de rechute et de récurrence. On a également affiné progressivement la description des différentes modalités évolutives des épisodes dépressifs sous traitement avec les notions de rémission complète, de rémission partielle, de guérison ou de symptômes résiduels.

Ces définitions sont aujourd'hui intégrées dans les pratiques diagnostiques et thérapeutiques. Elles servent également de socle descriptif aux études actuelles qui visent à mieux comprendre la physiopathologie des troubles dépressifs et qui ouvriront certainement de nouveaux progrès thérapeutiques dans ce domaine.

L'Encéphale, Paris, 2010.

KEYWORDS

Depression;
Relapse;
Recurrence;
Response;
Remission;
Recovery;
Residual symptoms

Summary Since the eighties, the discovery of second generation antidepressants has led to an improvement of knowledge and practices in the field of major depressive disorders. From a short term perspective focusing on the major depressive episode, a long term approach of major depressive disorders has emerged with definitions of relapses and recurrences. The outcome of major depressive disorders under treatment has also been focused on, with the description of partial or complete remission, recovery or residual symptoms.

Nowadays, these definitions are used in daily practice. They are also used as phenotypic descriptions of physiopathologic studies of major depressive disorders, which will certainly enable new therapeutic improvements in this area.

L'Encéphale, Paris, 2010.

Introduction

La découverte de l'électroconvulsivothérapie puis des premiers médicaments antidépresseurs (imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase) dans les années 1950

a stimulé les cliniciens dans la description clinique des troubles dépressifs et les chercheurs pour la compréhension étiopathogénique de ces troubles. La compréhension de la dépression a d'abord été axée sur l'épisode dépressif comme un épisode aigu, survenant soit dans un contexte

* Correspondance.

E-mail : emmanuelle.corruble@bct.ap-hop-paris.fr (E. Corruble)

« névrotico-réactionnel » ou « exogène », soit dans un contexte plus « endogène » c'est-à-dire biologique [5]. On soignait alors volontiers les épisodes dépressifs les plus sévères par un traitement biologique (électroconvulsivothérapie ou médicaments), les autres épisodes par un traitement psychothérapique. On interrompait volontiers les traitements biologiques lorsque les symptômes dépressifs diminuaient significativement.

Au cours des années 1980, on a assisté, avec le développement et la mise sur le marché de nouveaux antidépresseurs, dits de deuxième génération, à une accélération du développement des connaissances et à une amélioration des pratiques. Les progrès que ces molécules ont permis de réaliser en termes de tolérance et de maniabilité ont en effet ouvert de nouvelles perspectives. Ces progrès ont d'ailleurs été associés d'une part, aux progrès de l'épidémiologie marqués notamment par l'incapacité à valider le classique modèle opposant dépression « névrotico-réactionnelle » et dépression « endogène » et d'autre part, aux progrès des techniques objectives comme l'imagerie cérébrale et la biologie.

Ainsi, la compréhension des troubles dépressifs a évolué progressivement : d'une perspective à court terme focalisée sur l'épisode dépressif, on a évolué vers une approche à long terme : on sait en effet que les troubles dépressifs majeurs unipolaires sont pour la plupart d'entre eux des troubles récurrents. Les maladies dépressives sont maintenant considérées comme des troubles chroniques aussi invalidants que le diabète ou l'hypertension artérielle. On sait ainsi que les troubles dépressifs unipolaires seront classés au 2^e rang mondial des pathologies en termes de coût global au cours de la prochaine décennie et au 1^{er} rang en 2030.

Les concepts utilisés aujourd'hui ont été définis pragmatiquement au cours des 30 dernières années par des consensus d'experts basés sur les résultats de quelques études cliniques.

L'épisode dépressif majeur ou caractérisé a fait l'objet d'une définition opérationnelle dans le DSM [2] (Tableau 1).

La définition de la Classification Internationale des Maladies [15] a été progressivement harmonisée avec celle du DSM.

La **sévérité** d'un épisode dépressif est un concept dont il est difficile de proposer une définition simple [3, 6]. Les classifications internationales ont proposé de décrire des épisodes d'intensité légère, modérée ou sévère en se basant sur deux variables différentes : d'abord le nombre de symptômes présents et ensuite le retentissement fonctionnel de ces symptômes, l'intensité augmentant avec le nombre de symptômes dépressifs et/ou avec le retentissement de ces symptômes.

Un épisode dépressif majeur **chronique** correspond à un épisode dont la durée est supérieure à 2 années [2]. On estime que les épisodes chroniques représentent 10 % à 20 % des épisodes dépressifs majeurs.

Un épisode dépressif majeur ou caractérisé s'intègre dans la plupart des cas dans un trouble dépressif unipolaire, même si la possibilité d'évolution ultérieure vers un trouble bipolaire de l'humeur doit toujours rester présente à l'esprit du clinicien. Le **trouble dépressif unipolaire** est défini par l'existence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés chez un même patient. Le terme de « trouble dépressif » est préféré à celui de « maladie dépressive ». La définition de la notion de maladie renvoie en effet en général à l'existence d'une étiologie et d'une physiopathologie bien identifiées, ce qui n'est pas encore le cas pour les dépressions.

La réponse au traitement traduit l'amélioration symptomatique sous traitement. Dans les essais d'efficacité des antidépresseurs dans la dépression, la **réponse** à un traitement antidépresseur ou à tout autre type de traitement est le plus souvent définie à partir du pourcentage d'améliora-

Tableau 1 Épisode dépressif majeur ou caractérisé [2]

A. Au moins 5 symptômes pendant au moins deux semaines, changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit humeur dépressive (1), soit perte d'intérêt ou de plaisir (2).

(1) Humeur dépressive

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir

(3) Perte ou gain de poids significatif

(4) Insomnie ou hypersomnie

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur

(6) Fatigue ou perte d'énergie

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision

(9) Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte

C. Souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

tion de la note initiale obtenue à l'échelle de dépression de Hamilton ou MADRS. Les patients « **répondeurs** » sont ceux dont la note totale à l'échelle a diminué d'au moins 50 % après 6 à 8 semaines de traitement antidépresseur. Les patients présentant une **réponse partielle** sont ceux dont la note totale à l'échelle a diminué de 20 % à 50 % après 6 à 8 semaines de traitement antidépresseur. Ces échelles sont toutefois imparfaites pour définir la réponse thérapeutique de bon nombre de patients, certains d'entre eux pouvant rester très symptomatiques malgré une amélioration de leur note, et parce que ces échelles n'évaluent pas l'ensemble des symptômes dépressifs, mais uniquement ceux qui sont les plus sensibles au changement, et ce indépendamment de l'incapacité fonctionnelle associée. Ainsi, l'absence des critères de l'épisode dépressif majeur est parfois également proposée pour définir la notion de réponse aux antidépresseurs. Dans les essais d'efficacité d'antidépresseurs d'une durée de 6 à 8 semaines, environ 1/3 des patients sont non répondeurs, 1/3 sont répondeurs partiels et 1/3 ont une réponse satisfaisante [3] (Fig. 1).

Le concept de **rémission** est défini par la réponse après 8 à 12 semaines de traitement antidépresseur [13]. On considère en général que la rémission symptomatique est rapide en l'absence de symptômes dépressifs après 8 à 12 semaines de traitement. Les notes obtenues à l'échelle de dépression d'Hamilton ou MADRS sont régulièrement utilisées dans les essais cliniques pour définir la rémission. On parlera de **rémission complète** si la note totale obtenue à l'échelle de dépression de Hamilton (version 17 items) est inférieure ou égale à 7 pendant une période d'au moins 2 semaines. L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg a également été utilisée pour définir la rémission, une note totale inférieure à 9 étant souvent proposée. Pour certains auteurs, la note totale est insuffisante pour définir la rémission complète et d'autres critères sont nécessaires, comme une diminution d'au moins 75 % de la note initiale à cette échelle, une note satisfaisante à l'échelle d'Impression Clinique Globale, et une note peu élevée à l'item « humeur » de l'échelle de dépression de Hamilton.

En pratique, dans les essais d'efficacité d'antidépresseurs d'une durée de 6 à 8 semaines, environ la moitié des

patients répondeurs soit 1/3 des patients initialement traités, obtiennent une rémission complète [3]. La **rémission complète** est définie par l'absence durable (plus de 2 semaines) de symptômes ou présence de quelques symptômes minimes : 1 à 2 symptômes de faible intensité, au maximum [8]. La **rémission partielle** est définie par la présence de 2 à 4 symptômes parmi les 9 critères définissant l'EDM [8]. La rémission complète est un enjeu important dans le traitement des troubles dépressifs, car elle prédit un risque plus faible de rechutes et de récurrences, de chronicité et de suicide. D'ailleurs, l'*American College of Neuropsychopharmacology* a proposé que la rémission constitue le critère d'évaluation principal des essais d'efficacité des antidépresseurs.

Pour les essais cliniques, la rémission partielle est définie par une note totale à l'échelle de dépression de Hamilton (version 17 items) comprise entre 8 et 14. Ainsi 1/4 à 1/3 des patients n'auraient qu'une rémission partielle de leurs symptômes après 6 à 8 semaines de traitement. Les symptômes qui persistent chez ces patients sont des symptômes dits résiduels. Ces **symptômes résiduels** sont essentiels car ils sont présents chez 20 % à 35 % des patients et sont associés à une péjoration du pronostic du trouble dépressif [3]. Ils doivent donc être considérés comme une cible privilégiée du traitement antidépresseur [9, 10]. La notion de symptômes résiduels est intriquée avec celle de troubles « sub-syndromiques » [10]. Comme leur nom l'indique, les troubles sub-syndromiques sont définis par la présence de symptômes, mais ceux-ci sont en nombre insuffisant pour atteindre le seuil de l'épisode dépressif majeur typiquement décrit. On a récemment découvert la pertinence clinique des troubles sub-syndromiques, en termes de retentissement à court terme, et plus encore à long terme des troubles dépressifs [10].

La définition du concept de rémission comporte bien entendu des limites, car l'absence de symptômes dépressifs ne suffit pas toujours à définir le retour à l'état antérieur [3]. En effet, le retour à l'état antérieur en termes d'adaptation sociale ou de qualité de vie peut nécessiter plus de temps que la normalisation symptomatique.

Dans les essais cliniques, la notion de **guérison** de l'épisode (en anglais « recovery ») est souvent définie par la persistance d'une rémission complète pendant une période de 4 à 6 mois [4].

La **rechute** dépressive (en anglais « relapse ») est définie par la réapparition, au cours d'un même épisode dépressif, et ce après leur amélioration, de symptômes dépressifs satisfaisant aux critères de l'épisode dépressif majeur [12]. Ainsi, la rechute, définie par les critères DSM, ne peut survenir qu'après rémission et avant la guérison [4].

Plus de 80 % des patients qui ont présenté un premier épisode dépressif en présenteront d'autres au cours de leur vie. Par conséquent, l'on dit des troubles dépressifs unipolaires qu'ils sont des troubles récurrents [1, 11]. On parle de premier épisode dépressif ou épisode dépressif isolé. Lorsqu'un sujet présente des antécédents d'épisode dépressif, on parle alors de récurrence (en anglais « **recurrence** ») dépressive. L'existence d'au moins une récurrence ou récurrence dépressive définit le trouble dépressif récurrent.

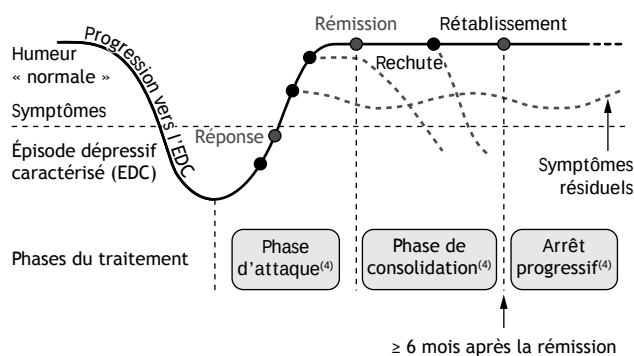


Figure 1 Évolution possible d'un EDM chez un patient sous traitement antidépresseur [2, 3].

Le terme « **recurrence** » utilisé en anglais est traduit de deux façons différentes en français : « récurrence » ou « récidive ». Le terme « récidive » pouvant être stigmatisant et connoté négativement en français du fait de son utilisation dans le langage judiciaire notamment, il nous semble préférable d'utiliser le terme « récurrence ». L'adjectif « récurrent » appliqué aux dépressions, fait référence, à la survenue chez le même sujet d'au moins deux épisodes dépressifs successifs. Il sous-entend qu'une récurrence est caractérisée par l'apparition d'un nouvel épisode dépressif, après une phase de guérison d'un épisode antérieur, les épisodes pouvant être séparés par une période de plusieurs années [12]. Ainsi, le trouble dépressif majeur récurrent est défini dans le DSM-IV [2] et la CIM-10 [15] par la succession chez un même sujet, d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs unipolaires distincts. Le DSM considère les épisodes comme distincts s'ils sont séparés par une période d'au moins deux mois durant lesquels les critères d'un épisode dépressif majeur ne sont pas présents. Ce délai de deux mois est relativement bref par rapport aux délais antérieurement proposés, qui étaient souvent de l'ordre de 6 mois. Plus de 80 % des troubles dépressifs unipolaires sont des troubles récurrents [5].

Le concept de **dépression résistante** est également pertinent pour la pratique clinique du fait de sa fréquence. D'ailleurs, plusieurs molécules ont fait l'objet de demandes d'autorisations de mises sur le marché dans cette indication, conduisant à des réflexions sur sa définition même [7]. On parle de dépression résistante lorsque la réponse est insuffisante après deux traitements antidépresseurs de classe différente bien conduits, c'est-à-dire à posologies efficaces et pendant une durée suffisante, c'est-à-dire une durée d'au moins six semaines [1, 3]. L'enjeu est important puisque 15 % à 20 % des épisodes dépressifs majeurs sont résistants au traitement [3, 14].

Conclusion

Les définitions et concepts utilisés aujourd'hui dans le champ des troubles dépressifs l'ont été dans un contexte particulier, de plus en plus rarement retrouvé dans d'autres champs de la médecine. Ce contexte est marqué par une méconnaissance relative de la physiopathologie et l'absence de validateurs externes des troubles dépressifs, et par une médiocre compréhension des mécanismes d'action des médicaments antidépresseurs, de leur pharmacodynamie et de leur pharmacocinétique.

Les progrès dans le champ des techniques objectives en particulier biologiques, génétiques et d'imagerie devraient permettre d'ouvrir d'autres perspectives dans le champ des définitions utilisées pour les troubles dépressifs. On sait toutefois aujourd'hui que ces évolutions ne sont pas imminentes : il semble en effet que le futur DSM-V n'intégrera pas de

tels changements conceptuels. Et on peut se demander dans quel délai les connaissances objectives seront suffisantes pour permettre d'adapter les concepts utilisés en pratique clinique à la réalité de ces connaissances objectives.

Conflits d'intérêt

E. C. : l'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et anxieux de l'adulte. AFSSAPS. 2006.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 th Edition) (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC, USA. 1994.
- [3] Byram Karasu T, Gelenberg A, Merriam A, *et al.* American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition, Work group on major depressive disorder. American Psychiatric Press. Washington DC, USA 2000.
- [4] Boulenger JP, Capdevielle D. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorders: rationale and limitations. *Encephale* 2007 ; 33 : 84-94.
- [5] Corruble E. Personality and vulnerability to severe depression. *Encephale* 2009 ; 35 (7) : 282-5.
- [6] Corruble E, Thuile J, Hardy P. Dépressions récurrentes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie* 2005 ; 37-460-A20 : 5.
- [7] European Medicines Agency. Committee for medicinal product for human use (CHMP). Concept paper on the need for revision of note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression with regard to treatment resistant depression. Doc Ref EMEA/CHMP/EWP/484366/2009. Sep 2009.
- [8] Frank E, Prien RF, Jarrett RB, *et al.* Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991 ; 48 : 851-5.
- [9] Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, *et al.* Major depressive disorder : a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998 ; 50 : 97-108.
- [10] Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, *et al.* A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 694-700.
- [11] Keller MB. Depression : a long-term illness. *Br J Psychiatry* 1994;9-15.
- [12] Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991 ; 52 : 28-34.
- [13] Lecrubier Y. How do you define remission ? *Acta Psychiatr Scand* 2002;7-11.
- [14] Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007 ; 30 : 13-29.
- [15] Organisation Mondiale de la Santé. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, 10^e version, traduction française. Masson, Paris. 305 p. 1992.

THÉRAPEUTIQUE

Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales

Treatment of manic phases of bipolar disorder: Critical synthesis of international guidelines

P.A. Geoffroy^{a,b,c,g,*}, F. Bellivier^{a,b,c,g}, C. Henry^{d,e,f,g}

^a Inserm, UMR-S1144, VariaPsy, équipe 1, Paris, France

^b Pôle neurosciences, AP-HP, groupe hospitalier Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Paris, France

^c Université Paris-7 Paris-Diderot, UFR de médecine, Paris, France

^d Université Paris-Est, UFR de médecine, Créteil, France

^e Pôle de psychiatrie, hôpital H. Mondor - A. Chenevier, AP-HP, 94000 Créteil, France

^f Inserm, U955, psychiatrie génétique, 94000 Créteil, France

^g Fondation FondaMental, 94000 Créteil, France

Reçu le 28 novembre 2011 ; accepté le 18 octobre 2013

MOTS CLÉS

Trouble bipolaire ;
Recommandations ;
Traitement ;
Thymorégulateur ;
Manie ;
Épisode maniaque

Résumé Le trouble bipolaire est une maladie récurrente sévère reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la septième cause de handicap par année de vie parmi toutes les maladies dans la population des 15 à 44 ans. Le handicap majeur conféré par cette pathologie est lié au très haut niveau de rechute, à l'impact fonctionnel des comorbidités associées et des troubles cognitifs entre les épisodes. L'utilisation systématique par les cliniciens d'algorithmes décisionnels issus des recommandations améliore la prise en charge globale des patients bipolaires, en comparaison à une modalité de traitement habituel. Bien qu'elles n'embrassent pas l'ensemble des situations rencontrées avec les patients, cette approche systématique contribue au développement d'une médecine personnalisée, indispensable dans cette pathologie. Notre revue synthétise les recommandations internationales les plus récentes dans la prise en charge des phases maniaques. De manière consensuelle, les recommandations proposent en première intention l'utilisation des stabilisateurs de l'humeur traditionnels (lithium ou valproate) et des antipsychotiques atypiques (APA – olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quétiapine), ainsi que l'arrêt des antidépresseurs. Les recommandations sont divergentes concernant l'utilisation des combinaisons thérapeutiques proposées soit en traitement de première intention pour les cas

* Auteur correspondant. Service de psychiatrie adulte, hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10, France.

Adresse e-mail : pierre.a.geoffroy@gmail.com (P.A. Geoffroy).

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Guidelines;
Treatment;
Mood stabilizer;
Mania;
Manic episode

sévères, soit en seconde intention. Le traitement des états mixtes est aussi peu consensuel et quelques recommandations proposent le valproate, la carbamazépine et certains APA en première intention, en déconseillant l'utilisation du lithium. Enfin, la durée du traitement des phases maniaques est non consensuelle.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Summary

Introduction. — Bipolar disorder (BD) is the seventh leading cause of disability per year of life among all diseases in the population aged 15 to 44. It is a group of heterogeneous diseases, with frequent comorbid psychiatric or somatic disorders, variable treatment response and frequent residual symptoms between episodes. The major impairment associated with this disorder is related to the high relapse and recurrence rates, the functional impact of comorbidities and cognitive impairment between episodes. The prognosis of the disease relies on the efficacy of relapse and recurrence prevention interventions. Given the heterogeneity of the disorder, relapse and recurrence prevention needs to develop a personalized care plan from the start of the acute phase. In such a complex situation, guideline-driven algorithms of decision are known to improve overall care of patients with bipolar disorder, compared to standard treatment decisions. Although guidelines do not account for all the situations encountered with patients, this systematic approach contributes to the development of personalized medicine.

Methods. — We present a critical review of recent international recommendations for the management of manic phases. We summarize treatment options that reach consensus (monotherapy and combination therapy) and comment on options that differ across guidelines.

Results. — The synthesis of recent international guidelines shows a consensus for the initial treatment for manic phases. For acute and long-term management, the anti-manic drugs proposed are traditional mood stabilizers (lithium or valproate) and atypical antipsychotics (APA — olanzapine, risperidone, aripiprazole and quetiapine). All guidelines indicate stopping antidepressant drugs during manic phases. International guidelines also present with some differences. First, as monotherapy is often non sufficient in clinical practice, combination therapy with a traditional mood stabilizer and an APA are disputed either in first line treatment for severe cases or in second line. Second, mixed episodes treatment is not consensual either and some guidelines propose in first line valproate, carbamazepine and some APA, and advice not to use lithium. On the other hand, some guidelines do not propose specific treatment for mixed episodes and group them with manic episodes management. Duration of treatment is unclear.

Conclusion. — Guidelines utilization has shown that the systemic use by clinicians of decision algorithms in comparison to "treatment as usual" modality improves the overall care of patients with BD. Future data from cohorts of patients seem necessary to complement the existing data from clinical trials. These cohort studies will help to take into account the different individual profiles of BD and thus may help to propose a more personalized medicine.

© L'Encéphale, Paris, 2013.

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie récurrente sévère reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme la septième cause de handicap par année de vie parmi toutes les maladies dans la population des 15 à 44 ans [1]. On observe une très grande hétérogénéité de la maladie, avec de fréquentes comorbidités psychiatriques ou somatiques, de réponse aux traitements ou de symptômes résiduels entre les épisodes [2]. Le handicap majeur conféré par cette pathologie est lié au très haut niveau de rechute, à l'impact fonctionnel des comorbidités associées et des troubles cognitifs entre les épisodes. Le pronostic de la pathologie est donc lié à l'efficacité des mesures prophylactiques et à la prise en compte de cette hétérogénéité pour la définition d'un programme de soins personnalisés qui doit être élaboré dès la phase aiguë [3]. Les recommandations thérapeutiques actuelles proposent l'instauration d'un traitement thymorégulateur (ou stabilisateurs de l'humeur) dès le premier épisode maniaque car 90 % évoluent vers un

TB [4]. Les indications des thymorégulateurs dans le TB sont issues des recommandations professionnelles, ou *guidelines*, qui sont des propositions de prise en charge thérapeutiques développées à partir d'une évaluation méthodique de la littérature scientifique internationale conjugée à des avis d'experts. Elles permettent d'orienter les cliniciens dans leur choix thérapeutique en facilitant l'accès aux données de la littérature scientifique et en les synthétisant selon une médecine dite « basée sur les preuves ». Cependant, ces recommandations ne suivent pas toutes la même méthodologie et même si certains points sont consensuels, d'autres le sont moins et ne facilitent pas leur compréhension et leur applicabilité clinique.

Ainsi, notre revue se propose de synthétiser les principales recommandations internationales les plus récentes dans la prise en charge des phases maniaques. Ceci est d'autant plus pertinent qu'il n'existe pas à ce jour de recommandations françaises suivant ces méthodes. Nous présenterons en premier lieu les options thérapeutiques (monothérapie et bithérapie) faisant consensus, puis seront

discutés les points de divergence pour enfin réaliser un résumé critique.

Méthodes

Cette synthèse s'appuiera sur les recommandations internationales de la version collaborative récemment mise à jour du réseau canadien (CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety) et de la société internationale des troubles bipolaires (ISBD, International Society for Bipolar Disorders) publiée en 2009 [5], de celles de la fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique (WFSBP, World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2009 [6]), de celles de l'association britannique de psychopharmacologie (BAP, British Association for Psychopharmacology [7] de 2009), des recommandations très pragmatiques de la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2006 [4], et enfin des recommandations australiennes [8]. Certaines recommandations plus anciennes seront citées afin de comprendre les changements survenus au cours des dernières années [9–12].

En France, seules des recommandations professionnelles fondées sur les pratiques basées sur l'expérience d'un panel d'experts, sont disponibles. Cette méthodologie est complémentaire des recommandations fondées sur les preuves et apportent des indications pour des situations cliniques pour lesquelles les données d'études contrôlées randomisées sont rares [13].

Par ailleurs, soulignons qu'il existe une différence théorique des notions de rechute (ou *relapse* en anglais) et récidive (ou *recurrence* en anglais) renvoyant respectivement à un traitement d'entretien (instauré pour éviter une rechute ou résurgence des symptômes d'un épisode thymique non terminé) et à un traitement préventif des récidives (traitement à distance de l'épisode thymique et instauré pour éviter un nouvel épisode). Dans la plupart des recommandations thérapeutiques, cette distinction n'est pas effectuée et apparaît en l'état actuel de la science purement théorique avec en pratique un recouvrement important des deux notions [14]. Aussi, nous n'avons pu et ne faisons pas la distinction de ces deux notions dans cette revue de littérature.

Nous avons ainsi effectué une synthèse critique des recommandations internationales pour y dégager des consensus et d'en discuter les divergences afin d'aider le praticien dans ses choix thérapeutiques. Cette synthèse se centrera sur les molécules disponibles en France et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du traitement des troubles bipolaires (HAS) [15].

Indications des thymorégulateurs dans les phases maniaques

La prescription d'un thymorégulateur dans le TB doit s'accompagner d'une information sur les traitements et d'une prise en charge centrée sur des conseils d'hygiène de vie et des mesures psycho-éducatives [4]. L'information relative aux effets secondaires et aux mesures de surveillance est également primordiale. Ces mesures réduisent le risque élevé de rupture de traitement et renforce

l'alliance thérapeutique en faveur d'une meilleure observance.

Options thérapeutiques consensuelles

Traitement en phase aiguë

De manière consensuelle, toutes les recommandations s'accordent pour interrompre un traitement antidépresseur en première intention. Il est également recommandé d'associer à la prescription d'un thymorégulateur de mesures telles que l'éviction des stimulants environnementaux, la préconisation d'activités calmes et la ritualisation du quotidien avec peu d'activités [4].

Il existe un relatif consensus pour préconiser une monothérapie en première intention [4–8]. Ces recommandations proposent les mêmes molécules en première ligne dans la prise en charge d'un épisode maniaque [4–8] : le lithium (Li), l'acide valproïque (VPA) et les antipsychotiques atypiques (APA ou antipsychotiques dits de seconde génération) – olanzapine, rispéridone, aripiprazole et quétiapine. Le [Tableau 1](#) résume les recommandations issues du CANMAT-ISBD pour les molécules commercialisées en France ou en cours de demande d'AMM.

Efficacité et profil de tolérance : deux ingrédients de la réussite thérapeutique

Nous avons vu que le facteur principal de rechute et d'échec thérapeutique était l'inobservance et l'arrêt prématuré des thymorégulateurs [16]. Au delà des facteurs directement liés au patient, il y a ceux imputables aux effets secondaires des traitements dont il conviendra d'informer le patient. Finalement, c'est l'efficacité et le profil de tolérance qui permettront de guider les prescriptions. Les recommandations de la WFSBP proposent une synthèse tenant compte de ces deux aspects pour chaque molécule. Nous rapportons dans le [Tableau 2](#) un résumé utile pour la pratique clinique qui tient compte des posologies recommandées [6].

Recommandations internationales : points de divergences et synthèse critique

Durée du traitement

Si la durée du traitement est une question fréquemment posée par les patients, l'absence de niveau de preuve fait qu'il n'y a que de très rares recommandations sur le sujet.

Le NICE recommande de poursuivre un traitement prophylactique au moins 2 ans après un premier épisode thymique ou au moins 5 ans si le patient présente des risques de récidive importants tels que : un épisode psychotique sévère, une comorbidité addictive, un isolement social, une situation de précarité [4]. La WFSBP recommande la poursuite aussi longtemps que possible dès lors que le diagnostic de trouble bipolaire est posé [6].

L'objectif du traitement au long cours est d'achever la guérison de l'épisode thymique (en évitant la rechute) et d'en prévenir la récidive [9]. Le problème majeur du traitement au long cours est l'adhésion du patient au traitement. En effet, la plupart des patients rechutent à cause d'une absence totale ou partielle d'observance à ce traitement [16]. Parmi les facteurs favorisant l'observance, il existe des facteurs directement liés au patient tel que le fait d'avoir un

Tableau 1 Recommandations pour le traitement des épisodes maniaques (CANMAT et ISBD, 2009 [5]). Adaptées pour les molécules commercialisées en France ou en cours de demande d'AMM.

Option 1	Lithium Valproate Antipsychotique atypique (olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole)
Option 2	Lithium ou valproate + olanzapine/rispéridone/quétiapine/aripiprazole Carbamazépine Lithium + valproate Asénapine Asénapine + lithium ou valproate Électro-convulsivo-thérapie (ECT)
Option 3	Halopéridol, chlorpromazine, Lithium ou valproate + halopéridol Lithium + carbamazépine Clozapine
Non recommandé	Monothérapie avec gabapentine, topiramare, lamotrigine Rispéridone + carbamazépine Olanzapine + carbamazépine

Tableau 2 Niveau de preuve et recommandations tenant compte du profil de tolérance pour les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques dans les manies et posologies recommandées.

Traitement	Niveau de certitude	Niveau de recommandation	Posologie recommandée (mg)
Aripiprazole	A	1	15–30
Azénapine	A	2	10–20
Carbamazépine	A	2	600–1200
Halopéridol	A	2	5–20
Lithium	A	2	600–1200
Olanzapine	A	2	10–20
Quétiapine	A	2	400–800
Rispéridone	A	1	2–6
Valproate	A	1	1200–3000
Chlorpromazine	B	3	300–1000
Amisulpride	C1	4	400–800
Clonazépam	C1	4	2–8
Clozapine	C1	4	100–300
Lorazépam	C1	4	4–8
Oxcarbazépine	C1	4	900–1800
Lamotrigine	E	—	50–200
ECT	C1	4	
rTMS	E	—	

Adapté de la WFSBP, 2009 [6].

ECT : électro-convulsivo-thérapie ; rTMS : stimulation magnétique transcranienne répétée.

bon niveau d'éducation et des facteurs liés aux traitements qui seront d'autant mieux suivis lorsqu'ils réduisent la sévérité des épisodes dépressifs, qu'ils n'entraînent pas de prise de poids ni de troubles cognitifs [16].

Au delà de la mauvaise observance, il existe également d'autres facteurs prédictifs de rechutes. Les plus importants sont les symptômes résiduels tant dépressifs que maniaques [17]. Ainsi, il est nécessaire de réduire au maximum les symptômes résiduels ce qui constituera par la suite un élément essentiel du pronostic du patient traité. Par ailleurs, des antécédents de cycles rapides constituent également un risque plus important de rechutes [18].

Les principaux effets secondaires à cours et long terme des différentes molécules participeront au choix du traitement. Le lithium est associé à un risque accru de défaut de filtration rénale, d'hypothyroïdie, d'hyperparathyroïdie et de prise de poids. Il existe cependant peu de preuves pour son imputabilité dans la survenue d'insuffisance rénale. Le risque de malformations congénitales est également revu à la baisse et le risque bénéfice/risque doit être évalué avec attention avant de prendre la décision de retirer le lithium au cours de la grossesse [19].

À l'inverse, l'acide valproïque reste en principe à éviter chez les femmes en âge de procréer à cause de son fort potentiel tératogène dose dépendant [20] et du risque de

Tableau 3 Résumé des études issues de la littérature internationale testant les combinaisons thérapeutiques dans les épisodes maniaques.

Études	Combinaison traitement (Nombre de sujets)	Résultats
Garfinkel et al., 1980 [29]	Li + PBO (7) HAL + PBO (7) Li + HAL (7)	HAL + PBO = HAL + Li HAL + PBO > PBO + Li HAL + Li > PBO + Li
Klein et al., 1984 [30]	CBZ + HAL (14) PBO + HAL (13)	CBZ + HAL > PBO + HAL
Müller & Stoll, 1984 [31]	CBZ + HAL (6) PBO + HAL	CBZ + HAL > PBO + HAL
Desai et al., 1987 [32]	CBZ + Li (5) PBO + Li	CBZ + Li > PBO + Li
Möller et al., 1989 [33]	CBZ + HAL (11) PBO + HAL (9)	CBZ + HAL = PBO + HAL (CBZ + HAL a moins consommé LEV = preuve indirecte combinaison > monothérapie)
Anand et al., 1999 [34]	LAM + Li (8) PBO + Li (8)	LAM + Li = PBO + Li
Müller-Oerlinghausen et al., 2000 [35]	VPA + APT (69) PBO + APT (67)	VPA + APT > PBO + APT VPA + SND permirent moins de prescription de BZD et/ou APT
Pande et al., 2000 [36]	GBP + SH (54) PBO + SH (59)	GBP + SH < PBO + SH
Sachs et al., 2002 [37]	RSP + SH (52) HAL + SH (53) PBO + SH (51)	RSP + SH > PBO + SH HAL + SH > PBO + SH RSP + SH = HAL + SH
Tohen et al., 2002 [38]	OLZ + SH (220) PBO + SH (114)	OLZ + SH > PBO + SH
Delbello et al., 2002 [39]	QTP + VPA (15) PBO + VPA (15)	QTP + VPA > PBO + VPA
Yatham et al., 2003 [40]	RSP + SH (75) PBO + SH (75)	RSP + SH > PBO + SH
Sachs et al., 2004 [41]	QTP + SH (91) PBO + SH (100)	QTP + SH > PBO + SH
Akhondzadeh et al., 2006 [47]	ALP + HAL + Li (38) PBO + HAL + Li (37)	ALP + HAL + Li > PBO + HAL + Li
McIntyre et al., 2007 [42]	QTP + SH (197) PBO + SH (205)	QTP + SH > PBO + SH
Yatham et al., 2007 [43]	QTP + SH (104) PBO + SH (96)	QTP + SH > PBO + SH
Sussmam et al., 2007 [48]	QTP + SH (197) PBO + SH (205)	QTP + SH > PBO + SH
Vieta et al., 2008 [44]	ARI + SH (253) PBO + SH (131)	ARI + SH > PBO + SH
Tohen et al., 2008 [49]	OLZ + CBZ (58) PBO + CBZ (60)	OLZ + CBZ = PBO + CBZ
Juruena et al., 2009 [45]	OXC + Li (26) CBZ + Li (26)	OXC + Li > CBZ + Li
Amrollahi et al., 2011 [50]	TXF + Li (20) PBO + Li (20)	TXF + Li > PBO + Li
Berwaerts et al., 2011 [51]	PER + SH (197) PBO + SH (205)	PER + SH = PBO + SH
Szegedi et al., 2012 [46]	ASE + SH (158) PBO + SH (166)	ASE + SH > PBO + SH

Tableau 3 (Suite)

Études	Combinaison traitement (Nombre de sujets)	Résultats
Ouyang et al., 2012 [52]	RSP + VPA (22) HAL + VPA (19)	RSP + VPA > HAL + VPA

Adapté de Geoffroy et al., 2012 [22].

> : combinaison plus efficace que la monothérapie ; ALP : allopurinol ; APT : antipsychotique typique ; ARI : aripiprazole ; ASE : asénaline ; BZD : benzodiazépines ; CBZ : carbamazépine ; GBP : gabapentine ; HAL : halopéridol ; LAM : lamotrigine ; LEV : lévomépromazine ; Li : lithium ; NS : non spécifié ; OLZ : olanzapine ; PBO : placebo ; PER : palipéridone ; QTP : quétiapine ; RSP : rispéridone ; SH : stabilisateur de l'humeur (lithium or valproate) ; TXF : tamoxiphène ; VPA : valproate.

survenue d'ovaires polykystiques [4]. D'autre part, la carbamazépine n'est plus un traitement de première intention à cause de ses effets secondaires.

L'utilisation des antipsychotiques au long cours est à évaluer en fonction du risque de survenue d'effets secondaires tels que l'apparition d'un diabète, d'un syndrome métabolique ou le risque plus élevé qu'avec les autres molécules d'évolution vers un épisode dépressif et ce particulièrement chez le sujet âgé. L'utilisation d'un antipsychotique peut également au long cours être pourvoyeur de symptomatologie négative secondaire avec notamment une abrasion des affects et entraîner notamment une mauvaise récupération fonctionnelle, mais ceci est plus marqué avec les neuroleptiques classiques [21].

Les associations thérapeutiques

Plus récemment, des données ont clairement établi la supériorité des combinaisons de traitement avec le Li ou le VPA et un APA dans le traitement des phases maniaques [22]. À l'heure actuelle, ces associations sont réservées dans les recommandations internationales aux manies sévères (dans les recommandations du World Federation of Societies of Biological Psychiatry [WFSBP] [6] et la British Association for Psychopharmacology [BAP] [7]) et, comme seconde option thérapeutique dans les manies légères à modérées, y compris dans les recommandations de la Haute Autorité de santé [HAS] [15,23]. Cependant, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments et l'International Society for Bipolar Disorders (CANMAT et ISBD) préconisent la bithérapie Li ou VPA et un APA parmi les stratégies de première ligne sans préciser cette notion de sévérité de l'épisode [5].

Or, en pratique clinique les patients bénéficient en grande majorité de plusieurs agents anti-maniaques [22]. Ainsi, l'utilisation des associations thérapeutiques dans le cadre des phases maniaques est une pratique courante et largement prépondérante sur la monothérapie. De plus, il existe des discordances importantes entre les recommandations et les habitudes de prescription dans la maladie bipolaire puisque seulement un patient sur six est traité en fonction des recommandations [24]. En pratique, la monothérapie n'est souvent pas suffisante pour obtenir une réduction rapide des symptômes. Ainsi, moins de 10 % des patients reçoivent une monothérapie pour le traitement des épisodes maniaques [23] et Wolsfperger et al. rapportent une moyenne de plus de trois psychotropes prescrits au cours des états maniaques [25].

Ce décalage entre les recommandations internationales et la pratique clinique est probablement dû à la complexité

et à la sévérité de cette maladie, à ses comorbidités, à l'inobservance thérapeutique et aux effets indésirables [26]. De plus, pour des raisons évidentes d'éthiques, les patients inclus dans les essais thérapeutiques contre placebo ne sont pas toujours représentatifs des patients hospitalisés dans nos services.

Une revue récente observe que de manière générale les antipsychotiques sont très largement prescrits : 72 % à 92 % des situations d'épisode maniaque [27]. La méta-analyse de Smith et al., portant sur 3089 sujets présentant un épisode maniaque, montre que les combinaisons avec halopéridol, olanzapine, rispéridone et quétiapine par rapport aux monothérapies avec thymorégulateurs classiques sont significativement plus efficaces bien que moins bien tolérées [28]. Une revue récente réalisée par notre équipe sur les combinaisons thérapeutiques dans les phases maniaques confirme également, à la lecture de la littérature internationale, une efficacité supérieure des combinaisons Li ou VPA avec un APA [22].

Il faut souligner que malgré un profil de tolérance acceptable des bithérapies, ces profils sont variables en fonction des associations (voir revue de Geoffroy et collaborateurs [22] pour plus de détails). Néanmoins les combinaisons thérapeutiques sont généralement marquées par un taux d'effets secondaires et d'arrêts plus importants [22]. Le Tableau 3 résume les combinaisons testées dans la littérature internationale [29–52].

Ces études montrent également l'intérêt de ces associations sur du moyen terme (généralement de 1 à 2 ans) car elles augmentent le délai de récurrence dépressive ou maniaque en comparaison avec un thymorégulateur en monothérapie malgré des profils de tolérance moins bons bien qu'acceptables [22].

Des questions se posent alors : doit-on poursuivre l'association ou favoriser une monothérapie comme traitement prophylactique ? Si c'est le cas, quel est le traitement à enlever en première intention ?

Les recommandations futures devront y répondre et proposer des algorithmes spécifiques pour ces combinaisons thérapeutiques. Dans l'attente, l'attitude thérapeutique sera à adapter au cas par cas, aux molécules utilisées et au profil clinique de la pathologie dont par exemple le type de polarité prédominante du patient [22] ou l'âge de début de la maladie [53]. Soulignons qu'au décours d'un premier épisode, les connaissances actuelles nous invitent à privilégier la monothérapie du fait de la moins bonne tolérance des associations.

Traitement des états mixtes

La prise en charge d'un état mixte est moins consensuelle et il existe globalement deux types de recommandations. Les premières qui recommandent l'utilisation préférentielle de certaines molécules considérées comme plus efficaces dans cette indication spécifique. Ainsi elles préconisent le VPA, la carbamazépine et certains APA et considèrent le lithium comme moins efficace [4,21,24].

Les secondes dont les recommandations professionnelles du NICE ont un positionnement différent en ne différenciant pas le traitement d'une manie classique de celui de l'état mixte [4]. Elles ne proposent pas de choix de molécules spécifiques hormis le fait d'éviter l'emploi d'un antidépresseur comme indiqué dans les autres recommandations.

Des études complémentaires spécifiques de ces états mixtes et bien menées sont nécessaires afin de proposer des recommandations avec un niveau de preuve acceptable.

Conclusion

Les troubles bipolaires sont des troubles évoluant sur la vie entière et dont le devenir, au delà des récurrences thymiques, est conditionné par la présence de symptômes résiduels et de troubles comorbides tant psychiatriques que somatiques. La prise en charge devra tenir compte de l'ensemble de ces éléments afin de promouvoir une bonne qualité de vie pour le patient. Ainsi, le traitement des épisodes aigus devra répondre aux impératifs d'efficacité tout en tenant compte de la nécessité de poursuivre le traitement à titre prophylactique et donc aussi d'un profil de tolérance acceptable au long cours pour le patient.

L'utilisation des recommandations a démontré que l'utilisation systématique par les cliniciens d'algorithmes décisionnels en comparaison à une modalité de traitement habituel (*treatment as usual*) améliore la prise en charge globale des patients bipolaires [54]. Pourtant, ces recommandations ont leurs propres limites et elles ne répondent pas à toutes les questions des cliniciens qui sont confrontés à des présentations cliniques et des réponses thérapeutiques très hétérogènes. Il conviendrait de compléter les données issues des essais cliniques par des données issues de cohortes pour aller vers une médecine personnalisée tenant compte plus spécifiquement des profils évolutifs de la maladie et des comorbidités. Bien évidemment, aucune recommandation ne saurait répondre à la singularité de chaque situation clinique et ne saurait faire oublier l'expérience clinique dans la prise de décision.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Murray C, Lopez A. The global burden of disease. A comprehensive assessment of morbidity and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1996.
- [2] Geoffroy PA, Etain B, Scott J, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol Paris* 2013;107(4):278–85.
- [3] Scott J, Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *Encéphale* 2011;37(Suppl. 3):S173–5.
- [4] NICE. Bipolar disorder. NICE; 2006 [Internet, cité 28 janv 2012] <http://www.nice.org.uk/>
- [5] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225–55.
- [6] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):85–116.
- [7] Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2009;23(4):346–88.
- [8] Malhi GS, Adams D, Lampe L, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;(439):27–46.
- [9] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(Suppl. 4):1–50.
- [10] Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part II: treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 2003;4(1):5–13.
- [11] Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5(3):120–35.
- [12] Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):149–73.
- [13] Llorca P-M, Courtet P, Martin P, et al. [Screening and management of bipolar disorders: results]. *Encéphale* 2010;36(Suppl. 4):S86–102.
- [14] Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 3):5–69.
- [15] HAS. Troubles Bipolaires. Guide Médecin 2009;AL23:1–74.
- [16] Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, et al. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care* 2007;45(6):545–52.
- [17] Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217–24.
- [18] Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008;165(3):370–7.
- [19] McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9817):721–8.
- [20] Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11(9):803–13.
- [21] Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1218–26.

- [22] Geoffroy PA, Etain B, Henry C, et al. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(12):957–64.
- [23] Nivoli AMA, Murru A, Goikolea JM, et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J Affect Disord* 2012;140(2):125–41.
- [24] Lim PZ, Tunis SL, Edell WS, et al. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord* 2001;3(4):165–73.
- [25] Wolfspurger M, Greil W, Rössler W, et al. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007;99(1–3):9–17.
- [26] Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(4):287–93.
- [27] Cookson J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl. 41):S148–56.
- [28] Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9(6):551–60.
- [29] Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980;2(4):279–88.
- [30] Klein E, Bental E, Lerer B, et al. Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(2):165–70.
- [31] Muller AA, Stoll KD. Carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of manic syndromes: studies in Germany. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Netherlands: Excerpta Medica; 1984. p. 134–47.
- [32] Desai NG, Gangadhar BN, Channabasavanna SM, et al. Carbamazepine hastens therapeutic action of lithium in mania. Proceedings international conference on new directions in affective disorders. 1987. p. 97 [Abstract].
- [33] Möller HJ, Kissling W, Riehl T, et al. Double-blind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as a comedication to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13(1–2):127–36.
- [34] Anand A, Oren DA, Berman RM, et al. Lamotrigine treatment of lithium failure outpatient mania: a double-blind, placebo-controlled trial. In: Scars JC, Gershon S, editors. *Abstract book on 3rd international conference on bipolar disorder* (p. 23). Pittsburgh, PA. Copenhagen: Munksgaard; 1999.
- [35] Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):195–203.
- [36] Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 2):249–55.
- [37] Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1146–54.
- [38] Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(1):62–9.
- [39] Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1216–23.
- [40] Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, et al. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–7.
- [41] Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6(3):213–23.
- [42] McIntyre RS, Konarski JZ, Jones M, et al. Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania: efficacy across a broad range of symptoms. *J Affect Disord* 2007;100(Suppl. 1):S5–14.
- [43] Yatham LN, Vieta E, Young AH, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(4):212–20.
- [44] Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165(10):1316–25.
- [45] Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(1):94–9.
- [46] Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(1):46–55.
- [47] Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, et al. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2006;8(5 Pt 1):485–9.
- [48] Sussman N, Mullen J, Paulsson B, et al. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord* 2007;100(Suppl. 1):S55–63.
- [49] Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry* 2008;192(2):135–43.
- [50] Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord* 2011;129(1–3):327–31.
- [51] Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, et al. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2011;129(1–3):252–60.
- [52] Ouyang W-C, Hsu M-C, Yeh I-N, et al. Efficacy and safety of combination of risperidone and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16(3):178–88.
- [53] Geoffroy PA, Etain B, Leboyer M, et al. Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures: le trouble bipolaire à début précoce. *Ann Med Psychol (Paris)* 2012;170(7):502–9.
- [54] Bauer MS, Biswas K, Kilbourne AM. Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry* 2009;166(11):1244–50.

Épisodes dépressifs mixtes : clinique et biomarqueurs neurophysiologiques

Mixed depressions: clinical and neurophysiological biomarkers

J.-A. Micoulaud Franchi^{a,b*}, P.-A. Geoffroy^{c,d,e}, J. Vion-Dury^{a,b}, C. Balzani^{a,b}, R Belzeaux^f, M. Maurel^f, M. Cermolacce^f, E. Fakra^f, J.-M. Azorin^f

^aUnité de neurophysiologie, psychophysiologie et neurophénoménologie (UNPN), Solaris, pôle de psychiatrie universitaire, Hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^bLaboratoire de neurosciences cognitives (LNC), UMR CNRS 7291, 31 Aix-Marseille Université, Site St-Charles, 3, place Victor-Hugo, 13331 Marseille cedex 3, France

^cINSERM, U955, psychiatrie génétique, 94000 Créteil, France

^dAP-HP, Hôpital A. Chenevier, pôle de psychiatrie, centre expert bipolaire, 94000 Créteil, France

^ePôle de psychiatrie, université Lille-Nord de France, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^fSHU psychiatrie adultes, Solaris, Hôpital Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 09, France

MOTS CLÉS

Troubles bipolaires ;
Dépression ;
Réactivité
émotionnelle ;
Régulation de la
vigilance ;
Electro-
encéphalographie ;
Eveil

Résumé Les études épidémiologiques des épisodes dépressifs majeurs (EDM) ont mis en évidence l'association fréquente de symptômes ou de signes de manie ou d'hypomanie au syndrome dépressif. La reconnaissance épidémiologique, plus large que la définition stricte du DSM-IV, d'un sous-groupe d'EDM caractérisé par la présence de symptômes ou de signes de la polarité opposée est importante cliniquement puisqu'elle est associée à un pronostic et une réponse thérapeutique péjoratifs comparativement au sous-groupe d'EDM « typique ». L'évolution du DSM-5 a tenu compte des données épidémiologiques et a opté pour une perspective plus dimensionnelle en transposant le concept de mixité de « l'épisode » à celui de « spécification » du trouble de l'humeur. Comme le souligne le DSM-5 : « Les caractéristiques mixtes spécifiant un épisode dépressif majeur sont un facteur de risque significatif pour le développement d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2. Ainsi, il est cliniquement utile de noter la présence de cette spécification qui orientera le choix du traitement et le suivi de la réponse thérapeutique ». Cependant, la spécification mixte reste parfois difficile à diagnostiquer, et des biomarqueurs neurophysiologiques seraient utiles pour aider à mieux la reconnaître. Deux modèles neurophysiologiques permettent de mieux appréhender les EDM mixtes. D'une part, le modèle de la régulation émotionnelle mettant en évidence une tendance à l'hyper-réactivité et à la labilité émotionnelle. D'autre part, le modèle de la régulation de la vigilance, mettant en évidence, grâce à l'enregistrement

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jarthur.micoulaud@gmail.com (J.-A. Micoulaud Franchi).

KEYWORDS

Bipolar disorders;
Depression;
Emotional reactivity;
Vigilance regulation;
Electro-
encephalography;
Arousal

électroencéphalographique, une labilité de la vigilance. Des études supplémentaires sont à conduire pour mieux comprendre la relation entre ces deux modèles. Ces modèles offrent l'opportunité d'un cadre d'interprétation neurophysiologique de la clinique des épisodes dépressifs mixtes et des biomarqueurs neurophysiologiques potentiels afin de guider les stratégies thérapeutiques.

© L'Encéphale, Paris, 2013. Tous droits réservés.

Summary Epidemiological studies of major depressive episodes (MDE) highlighted the frequent association of symptoms or signs of mania or hypomania with depressive syndrome. Beyond the strict definition of DSM-IV, epidemiological recognition of a subset of MDE characterized by the presence of symptoms or signs of the opposite polarity is clinically important because it is associated with pejorative prognosis and therapeutic response compared to the subgroup of "typical MDE". The development of DSM-5 took into account the epidemiological data. DSM-5 opted for a more dimensional perspective in implementing the concept of "mixed features" from an "episode" to a "specification" of mood disorder. As outlined in the DSM-5: "Mixed features associated with a major depressive episode have been found to be a significant risk factor for the development of bipolar I and II disorder. As a result, it is clinically useful to note the presence of this specifier for treatment planning and monitoring of response to therapeutic". However, the mixed features are sometimes difficult to identify, and neurophysiological biomarkers would be useful to make a more specific diagnosis. Two neurophysiological models make it possible to better understand MDE with mixed features : i) the emotional regulation model that highlights a tendency to hyper-reactive and unstable emotion response, and ii) the vigilance regulation model that highlights, through EEG recording, a tendency to unstable vigilance. Further research is required to better understand relationships between these two models. These models provide the opportunity of a neurophysiological framework to better understand the mixed features associated with MDE and to identify potential neurophysiological biomarkers to guide therapeutic strategies.

© L'Encéphale, Paris, 2013. All rights reserved.

Introduction

Les troubles de l'humeur sont des pathologies neurodéveloppementales associés à des modifications neurophysiologiques [1]. Ces troubles se présentent cliniquement sous la forme de fluctuations thymiques avec possiblement des « élévations » de l'humeur (épisode maniaque ou hypomaniaque) ou des « diminutions » de l'humeur (épisode dépressif majeur). Kraepelin, très tôt dans ses descriptions, a également défini les épisodes « mixtes » de l'humeur. Il s'agit d'épisodes pathologiques marqués par une association variable de symptômes mêlant des symptômes (hypo) maniaques et dépressifs [2,3]. Les épisodes « mixtes » se situeraient symptomatiquement donc entre deux catégories d'épisodes psychiatriques thymiques supposés « typiques » ou « fondamentaux » [3,4]. Une polarité peut être favorisée davantage dans l'expression clinique, et il peut donc être identifié des épisodes maniaques mixtes et des épisodes dépressifs mixtes suivant que des symptômes ou des signes de l'autre polarité thymique s'associent à un épisode maniaque ou à un épisode dépressif majeur [3,5].

Les épisodes mixtes, contrairement aux épisodes maniaques ou dépressifs typiques, sont plus difficiles à diagnostiquer, moins étudiés et les recommandations

thérapeutiques restent plutôt aspécifiques se mêlant souvent à celles des épisodes maniaques [6]. Cet article a donc pour objectif d'aider à mieux reconnaître les épisodes dépressifs mixtes. Premièrement, la clinique des épisodes dépressifs mixtes et leur place dans la nosologie psychiatrique actuelle seront analysées [7]. Deuxièmement, deux modèles neurophysiologiques seront présentés : le modèle de la régulation émotionnelle [8] et surtout le modèle de la régulation de la vigilance [9,10]. Ils offriront un cadre d'interprétation neurophysiologique de la clinique des épisodes dépressifs mixtes et des biomarqueurs neurophysiologiques potentiels afin de guider les stratégies thérapeutiques [11].

Spécification clinique mixte d'un épisode dépressif majeur

Données épidémiologiques : vers une extension du domaine de la mixité

La description « typique » d'un épisode dépressif majeur (EDM) est caractérisée par le trépied syndromique associant : i) une humeur dépressive (avec anhédonie et anesthésie affective) s'accompagnant d'idéations dépressives (idées

de culpabilité et idées de mort), ii) un ralentissement psychomoteur (ralentissement idéique, pauvreté de la mimique, ralentissement moteur), et iii) des répercussions neuro-végétatives (avec insomnie et anorexie) [3,4]. L'EDM typique tend donc vers la spécification mélancolique du DSM-IV ou du DSM-5 [7,12,13].

Cependant la spécification mélancolique n'est pas la règle et bien souvent un EDM présente des symptômes ou des signes de manie ou d'hypomanie [5,14-19]. Ainsi la présence d'au moins deux de ces symptômes ou signes a été retrouvée associée à un EDM chez 73,1 % des patients avec un trouble bipolaire de type 2 et 42,1 % des patients avec un trouble dépressif récurrent [19]. Trois de ces symptômes (hypo) maniaques ont été retrouvés chez près de la moitié des patients avec un trouble bipolaire de type 2 [3,19]. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont l'irritabilité, la distractibilité et la sensation que « les pensées défilent » [3,19]. Ces observations ont été confirmées également dans les troubles bipolaires de type 1 [15,20]. Dans toutes les études, la présence de ces symptômes ou signes d'hypomanie était le plus souvent insuffisante pour pouvoir poser le diagnostic d'EDM mixte suivant les critères du DSM-IV, qui n'étaient remplis que pour environ 10 % des cas [13,15,19].

La reconnaissance épidémiologique, plus large que la définition stricte du DSM-IV, d'un sous-groupe d'EDM caractérisé par la présence de symptômes ou de signes d'(hypo) manie est importante cliniquement puisqu'elle est associée à un pronostic et une réponse pharmacologique différents de la sous-population d'EDM « typique ». Au niveau pronostique, ces EDM mixtes sont associés à des troubles de l'humeur à début plus précoce [21], à évolution plus sévère et à cycle plus rapide [15,16,19] et augmentent le risque suicidaire [15] et d'impulsivité [22]. Sur le plan pharmacologique ces EDM mixtes présentent un facteur de mauvais pronostic pour la réponse aux antidépresseurs qui peuvent aggraver la symptomatologie [3,23].

Classifications nosologiques : du DSM-IV au DSM-5

Ces données épidémiologiques ont permis d'éclairer et de décrire une réalité clinique qui était ignorée par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux dans sa 4^e édition (DSM-IV TR) [13-15,24]. Le DSM-IV TR définissait un « épisode mixte » suivant une perspective catégorielle. Dans un épisode mixte : « les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de durée) et cela presque tous les jours pendant au moins une semaine » [13]. Il s'agit donc de critères restrictifs puisque l'ensemble des symptômes ou signes permettant de définir un épisode maniaque et l'ensemble des symptômes ou signes permettant de définir un EDM devaient être

présents obligatoirement et simultanément pour définir un épisode mixte. Ce qui ne correspond pas au continuum symptomatique possible et à la réalité clinique rencontrée chez bon nombre de patients [25,26].

Le DSM-5 s'est rapproché des conceptions de Kraepelin [5], et tenant compte des données épidémiologiques [3,15,16,19], a opté pour une perspective plus dimensionnelle en transposant le concept de mixité de « l'épisode » à celui de « spécification » du trouble de l'humeur [7]. La spécification mixte s'applique désormais s'il existe « presque tous les jours pendant la majorité de la période de l'EDM actuel » au moins 3 caractéristiques d'un épisode (hypo) maniaque, ce qui pourrait en soi être insuffisant pour poser le diagnostic d'épisode maniaque [7]. Les symptômes « distractibilité » et « irritabilité » n'ont cependant pas été inclus dans le DSM-5 bien que mis en évidence dans les études épidémiologiques [15,19] et bien que présents dans les caractéristiques du DSM-5 pour un épisode (hypo) maniaque [7]. Par ailleurs les symptômes d'humeur expansive et d'idées de grandeur ont été inclus alors qu'ils n'étaient pas retrouvés fréquemment au niveau épidémiologique [15] (Tableau 1).

Un épisode mixte selon les critères du DSM-IV TR permettait de poser le diagnostic d'un trouble bipolaire de type 1 [13]. La spécification mixte du DSM-5 ne permet plus de poser automatiquement le diagnostic d'un trouble bipolaire [7]. Deux situations sont à distinguer. Premièrement, si « tous les critères de manie ou d'hypomanie » sont retrouvés associés à l'EDM, alors « le diagnostic de trouble bipolaire de type 1 ou 2 doit être posé ». Il s'agit du critère C dans les caractéristiques de la spécification mixte, qui renvoie finalement à l'épisode mixte tel que défini dans le DSM-IV. Deuxièmement, si le critère C n'est pas retenu, alors le diagnostic de trouble dépressif majeur est à retenir. Cependant, le DSM-5 a placé une note importante, sous les critères de spécification mixte, indiquant que : « les caractéristiques mixtes spécifiant un épisode dépressif majeur sont un facteur de risque significatif pour le développement d'un trouble bipolaire de type 1 ou 2 ». Cette note renvoie d'une certaine façon aux données épidémiologiques que ont conduit à l'évolution du DSM-5 [3,5,15,19,24,27], à une approche plus dimensionnelle, et souligne qu'« ainsi, il est cliniquement utile de noter la présence de cette spécification qui orientera le choix du traitement et le suivi de la réponse thérapeutique » [7].

Il faut noter que la spécification « mixte » et la spécification « détresse anxieuse » sont les spécifications ajoutées au DSM-5 [7]. Les autres spécifications d'un EDM restent inchangées [13]. La spécification « atypique » a notamment été conservée dans le DSM-5 bien que sa pertinence clinique reste discutée [28,29]. La spécification « atypique » s'applique s'il existe : une réactivité de l'humeur et deux des symptômes ou signes suivants : prise de poids ou augmentation de l'appétit significative, hypersomnie, membres « en plomb », sensibilité au rejet dans les relations. La caractéristique la plus manifeste

Tableau 1 Proposition d'une traduction française de la spécification des caractéristiques mixtes d'un épisode dépressif majeur dans le DSM-5 [7].

A. Au moins trois des symptômes maniaques/hypomaniaques suivants sont présents presque tous les jours pendant la majorité de la période de l'épisode dépressif majeur actuel : 1. Humeur augmentée ou expansive. 2. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment. 4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent. 5. Augmentation de l'énergie ou de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel). 6. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables). 7. Réduction du besoin de sommeil (pour différencier ce critère de l'insomnie : le sujet doit se sentir reposé malgré une durée de sommeil inférieure à la normale).
B. Les symptômes mixtes sont manifestes pour les autres et s'accompagnent de modifications indiscutables du fonctionnement qui diffère de celui de sujet hors période symptomatique.
C. Pour les individus dont les symptômes regroupent tous les critères de manie ou d'hypomanie, alors le diagnostic de troubles bipolaires de type 1 ou 2 doit être posé.
D. Les symptômes mixtes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance (par ex. substance donnant lieu à abus, médicament, ou autre traitement).

est l'inversion des signes végétatifs typiques d'un EDM, puisque la perte de poids et l'insomnie sont remplacées par une prise de poids et une hypersomnie [30,31]. Les données épidémiologiques ont montré : i) que cette inversion se retrouve plus fréquemment dans les EDM des troubles bipolaires [32], ii) qu'une prévalence importante des EDM mixtes est retrouvée dans les EDM atypiques [28] et iii) que les EDM atypiques sont, comme les EDM mixtes, associés aux troubles bipolaires [33-35]. Toutes ces données épidémiologiques soulignent le lien étroit et les possibles recouvrements qu'il y aurait entre spécifications mixte, atypique et troubles bipolaires.

Modèle neurophysiologique de la régulation des émotions dans un épisode dépressif mixte

Le modèle de la régulation émotionnelle a été utilisé pour comprendre et mieux traduire la clinique des EDM mixtes [35-37]. Ce modèle développé par Henry et al. propose que la réactivité émotionnelle suive un continuum pouvant être représenté sur un axe allant d'une hyper-réactivité émotionnelle à une hypo-réactivité émotionnelle. Ainsi, il semblerait que les patients souffrant d'un EDM mixte soient caractérisés par une tendance à l'hyper-réactivité et à la labilité émotionnelle plutôt que par une tonalité émotionnelle particulière (dépressive, irritable, expansive) [36]. Un EDM typique ou mélancolique serait quant à lui caractérisé par une hypo-réactivité émotionnelle [3]. Cette réactivité émotionnelle peut être explorée de deux manières. La première par auto-questionnaire examinant l'intensité de la réponse ou de la variabilité émotionnelle dans les situations de la vie quotidienne [25,26,37]. La deuxième par des inductions émotionnelles calibrées dont la réactivité est mesurée chez le sujet [38-40].

Cette tendance à l'hyper-réactivité émotionnelle pourrait expliquer la vulnérabilité des patients souffrant de trouble bipolaire à des facteurs de stress même minimes [40,41]. Cette dysrégulation des processus émotionnels pourrait s'accompagner de processus d'autorégulation : les patients présentant une hyper-réactivité émotionnelle à un facteur de stress pourraient avoir tendance à s'isoler afin de diminuer l'hyper-réactivité, ce qui entrainerait les symptômes de l'EDM mixte [3]. De manière intéressante un modèle similaire impliquant la régulation de la vigilance a été récemment construit à partir des données de la neurophysiologie clinique dans les troubles de l'humeur par Arns et al. [9,10].

Modèle neurophysiologique de la régulation de la vigilance dans un épisode dépressif mixte

Mesure électroencéphalographique de la régulation de la vigilance

L'électroencéphalographie (EEG) est un examen para-clinique peu invasif, peu coûteux, réalisable en routine et facilement disponible, qui peut donner une information sur le niveau de vigilance du patient [42,43]. Le terme « vigilance » est utilisé dans le sens du niveau d'éveil neurophysiologique (*arousal*) relié à l'activation ascendante réticulo-thalamo-corticale (*brain arousal*) [43] et non en termes de fonction cognitive attentionnelle [44]. La vigilance est, suivant cette perspective, un facteur important de la régulation du cycle veille-sommeil [45]. L'EEG (souvent associé à la polysomnographie) est un examen para-clinique indispensable dans l'exploration

neurophysiologique des troubles du sommeil [45]. Une partie de l'interprétation d'un EEG de sommeil consiste notamment à identifier et à comptabiliser les différents stades de sommeil en fonction de modifications EEG et polygraphiques spécifiques à ces différents stades [45]. Suivant une perspective similaire d'identification et de comptabilisation de différents stades EEG correspondant à différents états de vigilance de sommeil, un algorithme spécifique, appelé VIGALL (*Vigilance Algorithm Leipzig*) a été développé et validé pour l'analyse de la régulation de la vigilance de veille [6,32,46,47].

L'algorithme VIGALL consiste à classer des segments EEG de quelques secondes en fonction de la quantification EEG du rythme de fond et de la répartition topographique de celui-ci. Le stade 0 correspond à une activité EEG dans la bande Beta que l'on retrouve au cours d'une tâche mentale demandant un effort cognitif. Le stade A correspond à une activité EEG dans la bande Alpha que l'on retrouve au cours d'un état de veille calme et détendu (le stade A a été subdivisé en stades A1, A2, A3 en fonction du degré de diffusion croissant dans les régions antérieures du rythme alpha). Le stade B correspond à une activité EEG qui d'abord consiste en une disparition du rythme alpha (stade B1) puis en l'apparition d'une activité de fond plus lente dans la bande thêta ou delta (stade B2 et B3). Le stade C correspond à une activité EEG de sommeil de stade non REM avec pointes vertex et K-complexes (Fig. 1).

Modèle de la régulation de la vigilance

La régulation de la vigilance ne permet pas uniquement de déterminer le cycle veille-sommeil [45]. Elle apparaît être également un moyen d'adaptation flexible du niveau de vigilance à un environnement permettant un fonctionnement cérébral optimal et adapté à celui-ci [10,48]. Ainsi, les variations de l'environnement conduisent à une modulation permanente du niveau de vigilance. De plus, les sujets pourraient créer par leurs comportements un environnement plus ou moins stimulant, influençant en retour leur niveau de vigilance [9]. Un modèle d'autorégulation de la vigilance a été envisagé sur cette base et appliqué aux troubles de l'humeur [9]. Ce modèle propose que la symptomatologie de ces troubles psychiatriques pourrait (au moins en partie) résulter de processus d'autorégulation associés à une dysrégulation de la vigilance [9].

Dans ce modèle, qui utilise l'analyse de l'EEG de veille avec l'algorithme VIGALL, la régulation de la vigilance peut se représenter sur un axe allant d'une régulation de la vigilance « rigide » à régulation de la vigilance « labile » [9,10] (Fig. 2). La régulation rigide correspond à un tracé à l'EEG qui, au lieu de passer physiologiquement d'un stade de vigilance EEG à l'autre reste trop longtemps sous la forme d'un stade de vigilance donné (par exemple le stade A1). Dans

ce cas, les sujets souffriraient de difficultés pour diminuer leur niveau de vigilance. La régulation labile correspond quant à elle à des fluctuations trop rapides d'un stade de vigilance EEG à un autre [10]. Les sujets éprouveraient alors une impossibilité à maintenir un niveau de vigilance adapté. Des comportements d'autorégulation différents seraient associés à ces deux types de dysrégulation de la vigilance : i) dans le cas de d'une régulation de la vigilance rigide, les sujets auraient donc tendance à se placer dans des environnements peu stimulants et à s'isoler pour faciliter les baisses physiologiques de la vigilance ; ii) dans le cas d'une régulation de la vigilance labile, les sujets auraient tendance à présenter une accélération psychomotrice et à se placer dans des environnements très stimulants pour stabiliser la vigilance à un niveau satisfaisant [10].

Vigilance et trouble de l'humeur

Le modèle neurophysiologique de la régulation de la vigilance et des processus d'autorégulation a été utilisé pour comprendre la clinique des épisodes thymiques dans les troubles de l'humeur [9,48]. Ainsi l'EEG de veille analysé avec l'algorithme VIGALL tend à retrouver chez les patients avec EDM typique une régulation de vigilance de type rigide significativement plus fréquente que dans un groupe témoin [49]. Ce résultat est concordant avec la présence d'une insomnie plutôt qu'une hypersomnie dans les EDM typiques [50], d'une latence d'endormissement plus longue [51] et d'une hyper-réactivité de l'axe hypothalamo hypophyso adrénérurgique [46]. Ce modèle de la vigilance pourrait expliquer par ailleurs l'efficacité des antidépresseurs et de l'électroconvulsivothérapie [9] et celle de la

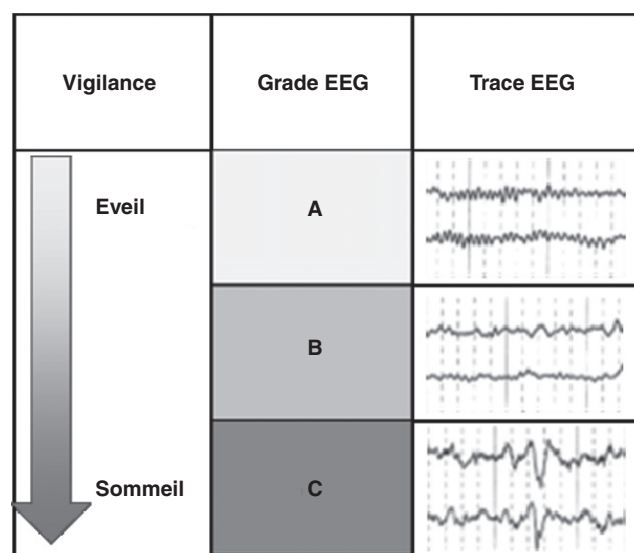


Figure 1 EEG et vigilance, algorithme EEG VIGALL simplifié.

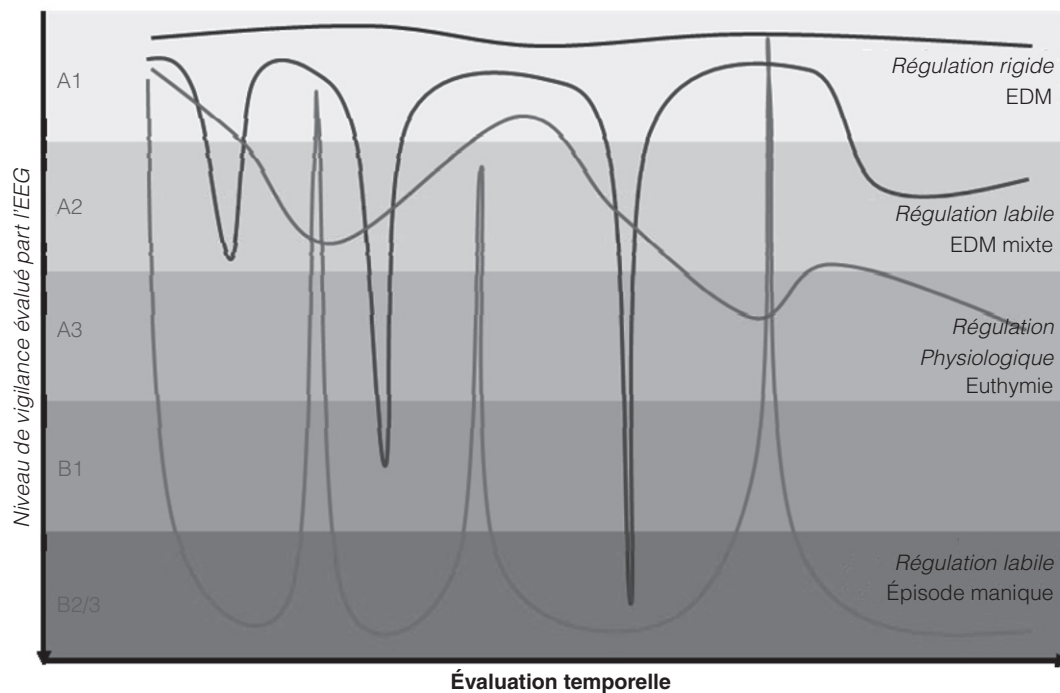


Figure 2 Régulation « physiologique », « rigide » et « labile » de la vigilance suivant l'EEG et l'algorithme VIGALL.

restriction de sommeil dans les EDM [52]. Les traitements antidépresseurs diminueraient en effet les décharges des neurones du *locus coeruleus* et ainsi réduiraient l'hyper-réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénargique mis en cause dans la physiopathologie des épisodes dépressifs typiques [9]. La restriction de sommeil, paradoxale chez des patients présentant déjà une insomnie, pourrait favoriser les baisses de vigilance diurne (avec l'apparition de stade B ou C suivant l'algorithme VIGALL), réduire la rigidité de la vigilance et amener une baisse des symptômes dépressifs d'autorégulation (comme l'isolement dans des environnements peu stimulants) [9]. De même une symptomatologie dépressive plus sévère le matin, présente dans les EDM typiques, serait secondaire à une diminution de la baisse de vigilance le matin [9].

Dans les épisodes maniaques, les études d'EEG tendent à retrouver au contraire une régulation de type labile [9,53]. Ainsi chez les patients avec un épisode maniaque, l'EEG retrouve en situation calme, avec peu de stimulations externes, les yeux fermés, des variations rapides de la vigilance avec des phases de micro sommeil alternant avec des stades A [48,53]. Ce résultat est concordant avec le fait que le déficit de sommeil est un facteur de risque important de rechute d'épisode maniaque dans les troubles bipolaires [54]. En effet le déficit de sommeil aggrave les difficultés à maintenir une vigilance élevée adaptée ce qui conduirait le patient à privilégier par autorégulation une stimulation comportementale et environnementale maximale. Ce modèle de la vigilance est également

l'argumentaire principale permettant à certains auteurs de proposer l'utilisation possible de psychostimulants (en particulier le méthylphénidate) à visée anti maniaque alors que ceux-ci n'ont qu'un niveau de preuve faible dans les EDM du trouble dépressif récurrent [47,55]. Cette utilisation des psychostimulants, chez des patients présentant une accélération psychomotrice, pourrait paradoxalement favoriser une augmentation de vigilance et une baisse des symptômes maniaques d'autorégulation [9]. Les épisodes maniaques caractérisés par une régulation de la vigilance labile seraient alors les meilleurs répondeurs.

De manière intéressante, les EDM avec spécification mixte (mais également atypique) seraient plus souvent associés une vigilance plutôt élevée, associée à une régulation de la vigilance labile [9] (Fig. 2). Ce résultat est concordant avec la présence d'une hypersomnie plus souvent retrouvée dans les EDM mixtes (et atypique) que dans les EDM typiques [9]. Cela justifie aussi également que les thérapeutiques recommandées dans les épisodes mixtes soient celles des anti-maniaques puisque ces deux épisodes semblent partager une régulation de la vigilance similaire [9].

Conclusion : relations entre régulation des émotions et de la vigilance

La clinique des épisodes dépressifs mixtes se traduit bien par le modèle de la dysrégulation émotionnelle [35-37] et par le modèle de la dysrégulation de la vigilance [9,10,48].

Ces deux modèles ont en commun le niveau d'éveil neurophysiologique (*arousal*) et d'activation ascendante réticulo-thalamo-corticale en réponse à un stimulus environnemental (émotionnel ou non) et pourrait être reliés [56,57]. Ces deux modèles seraient donc à analyser de manière complémentaire dans le cadre des EDM mixtes présentant une hyper-réactivité (*hyperarousal*) et une labilité à la fois émotionnelle et de la vigilance. Ils permettent de mieux caractériser des sous-groupes d'EDM pertinents au niveau clinique et de dégager de potentiels biomarqueurs neurophysiologiques des épisodes mixtes [9,38]. Des études pharmacologiques spécifiques des épisodes mixtes sont à mener afin d'analyser la réponse thérapeutique en fonction de ces biomarqueurs neurophysiologiques et ainsi d'envisager une médecine plus personnalisée [11,58]. Par ailleurs, les stratégies d'autorégulation mises en évidence par ces modèles pourraient être à la base des stratégies de prise en charge adaptées en psychoéducation, thérapie cognitivo-comportementale, remédiation cognitive ou neurofeedback [39,59-61].

Enfin ces deux modèles s'intègrent plus globalement dans des modèles de régulation chronobiologique [50,54,56]. D'ailleurs, le concept d'arousal et les systèmes de régulation associés forment un des domaines identifiés par le *National Institute of Mental Health* dans le projet RDoC (*Research Domain Criteria project*). La dysrégulation émotionnelle et celle de la vigilance pourraient donc utilement être analysées en regard d'autres modifications chronobiologiques retrouvées également dans les troubles de l'humeur dont les troubles du rythme veille-sommeil [50,54,56,57] (explorés par questionnaire, polysomnographie [45] ou plus récemment par actigraphie [62]) et la saisonnalité des rechutes thymiques [63]. Ainsi, bien que la spécification mixte ne soit devenue qu'une spécification parmi d'autres des EDM dans le DSM-5 [7], la clinique, les biomarqueurs des EDM mixtes et ses modèles de régulation neurophysiologique permettent en retour une compréhension des troubles de l'humeur dans leur ensemble et ouvrent de possibles perspectives thérapeutiques.

Remerciements

Clélia Quiles pour la relecture du manuscrit et Marc-Antoine Lodovighi pour les hypothèses cliniques.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Geoffroy PA, Etain B, Scott J, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *J Physiol* 2013;107:278-85.
- [2] Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001;67:229-40.
- [3] Henry C, M'Bailara K, Desage A, et al. Multiplicity of syndromes associating manic and depressive symptoms: the need for a dimensional approach. *Encephale* 2006;32:351-5.
- [4] Llorca PM, Charpeaud T, Samalin L. Mixed states. *Encephale* 2013;38:179-85.
- [5] Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998;50:175-86.
- [6] Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Bipolar Disorder Treatment of manic phases: critical synthesis from international guidelines. *Encephale*. In press.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
- [8] Henry C. La réactivité émotionnelle dans les troubles bipolaires. *Info Psy* 2008;84:137-41.
- [9] Hegerl U, Hensch T. The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 2013.
- [10] Arns M, Gunkelman J, Olbrich S, et al. EEG vigilance and phenotypes in neuropsychiatry: Implications for intervention. In Coben R, Evans JR, editors. *Evans, James Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications*. London. Elsevier 2011;79-123.
- [11] Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, et al. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Front Biosci* 2013;E5:845-63.
- [12] Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* 2012;139:126-40.
- [13] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- [14] Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, et al. Mixed depressive syndrome. *Encephale* 1992;18:19-21.
- [15] Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166:173-81.
- [16] Azorin JM, Kaladjan A, Adida M, et al. Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study. *J Affect Disord* 2012;143:109-17.
- [17] Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997;43:169-80.
- [18] Benazzi F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Compr Psychiatry* 2001;42:139-43.
- [19] Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord* 2001;67:115-22.
- [20] Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001;67:105-14.
- [21] Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, et al. Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers. *Can J Psychiatry* 2013;58:240-8.
- [22] Swann AC, Moeller FG, Steinberg JL, et al. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord* 2007;9:206-12.
- [23] Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164:1348-55.
- [24] Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:4S-14S.

- [25] Henry C, M'Bailara K, Desage A, et al. Towards a reconceptualization of mixed states, based on an emotional-reactivity dimensional model. *J Affect Disord* 2007;101:35-41.
- [26] Henry C, M'Bailara K, Mathieu F, et al. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry* 2008;8:82.
- [27] Benazzi F. Mixed depression: a clinical marker of bipolar-II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:267-74.
- [28] Benazzi F. Atypical depression with hypomanic symptoms. *J Affect Disord* 2001;65:179-83.
- [29] Lutz M, Morali A, Lang JP. Atypical depression: Clinical perspectives. *Encephale*. In press.
- [30] Benazzi F. Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:288-93.
- [31] Benazzi F. Should mood reactivity be included in the DSM-IV atypical features specifier? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:135-40.
- [32] Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004;6:530-9.
- [33] Benazzi F. Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry Res* 1999;86:259-65.
- [34] Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:62-5.
- [35] Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, et al. The high prevalence of «soft» bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39:63-71.
- [36] Henry C, Swendsen J, Van den Bulke D, et al. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *Eur Psychiatry* 2003;18:124-8.
- [37] Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period. *Psychiatry Res* 2008;159:1-6.
- [38] M'Bailara K, Atzeni T, Colom F, et al. Emotional hyper-reactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry Res* 2012;197:227-30.
- [39] M'Bailara K, Chevrier F, Dutertre T, et al. Emotional reactivity in euthymic bipolar patients. *Encephale* 2009;35:484-90.
- [40] Dubois M, Azorin JM, Fakra E, et al. Emotional endophenotypes and bipolar disorder. *Encephale* 2012;38:85-92.
- [41] Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:702-7.
- [42] Micoulaud Franchi JA, Balzani C, Faugere M, et al. Clinical neurophysiology in psychiatry: 1 Techniques, vocabularies and indications of conventional electroencephalogram. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:334-41.
- [43] Micoulaud-Franchi JA, Balzani C, Vion-Dury J. Électroencéphalographie conventionnelle et psychiatrie de l'adulte : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Encyclopédie Médico Chirurgicale – Psychiatrie*. Paris, Elsevier Masson SAS. In Press.
- [44] Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1885-901.
- [45] Doucet J, Kerkhofs M. Exploration du sommeil chez l'adulte et l'adolescent. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale – Psychiatrie*. Paris, Elsevier Masson SAS 2004.
- [46] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464-8.
- [47] Kluge M, Hegerl U, Sander C, et al. Methylphenidate in mania project (MEMAP): study protocol of an international randomised double-blind placebo-controlled study on the initial treatment of acute mania with methylphenidate. *BMC Psychiatry* 2013;13:71.
- [48] Ulrich G. *Psychiatric electroencephalography*. Jena-Stuttgart-New York: Gustav Fisher Verlag 1994.
- [49] Hegerl U, Wilk K, Olbrich S, et al. Hyperstable regulation of vigilance in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2011;13:436-46.
- [50] Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;104-15.
- [51] Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1254-69.
- [52] Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011;64:141-51.
- [53] Van Sweden B. Disturbed vigilance in mania. *Biol Psychiatry* 1986;21:311-3.
- [54] Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165:820-9.
- [55] Hegerl U, Sander C, Olbrich S, et al. Are psychostimulants a treatment option in mania? *Pharmacopsychiatry* 2009;42:169-74.
- [56] Boudebessé C, Henry C. Emotional hyper-reactivity and sleep disturbances in remitted patients with bipolar disorders. *Encephale* 2012;38:173-8.
- [57] van der Helm E, Yao J, Dutt S, et al. REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol* 2011;21:2029-32.
- [58] Geoffroy PA, Etain B, Henry C, et al. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:957-64.
- [59] Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2013.
- [60] Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:996-1004.
- [61] Micoulaud-Franchi JA, Bat-Pitault F, Cermolacce M, et al. Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : de l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique. *Annales Medico Psychologiques* 2011;169:200-8.
- [62] Burton C, McKinstry B, Szentagotai Tatar A, et al. Activity monitoring in patients with depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2013;145:21-8.
- [63] Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, et al. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int* In press.

DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce**A clinical entity with major therapeutic implication: The early onset bipolar disorder**

Pierre Alexis Geoffroy^{a,c,*,d,e}, Bruno Etain^{a,c,e}, Marion Leboyer^{a,b,c,e},
Frank Bellivier^{a,b,c,e}

^a Inserm, U955, 94000 Créteil, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Est, 94000 Créteil, France

^c Pôle de psychiatrie, hôpital H.-Mondor, hôpital Albert Chenevier, AP-HP, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France

^d Pôle de psychiatrie, université Lille Nord de France, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^e Fondation Fondamental, 94000 Créteil, France

Résumé

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie multifactorielle à la présentation clinique hétérogène. À la lumière de données récentes de la littérature, l'âge de début précoce apparaît comme un indicateur robuste et fiable de démembrement clinique du TB. Il se définit par un âge inférieur à 21 ans, donnée répliquée dans sept études d'admixture indépendantes ($21,28 \pm 1,6$ ans). L'évolution chronique du trouble bipolaire à début précoce (TBDP) associée au délai diagnostique et thérapeutique élevé, ainsi que ses comorbidités spécifiques, conduisent à une incidence élevée de rechute et un pronostic altéré. Ce TBDP doit donc être repéré rapidement, ce qui n'est actuellement pas le cas, sans doute du fait de la difficulté diagnostique liée à une présentation clinique plus polymorphe. La forte prévalence du TBDP en fait est un enjeu de santé publique important, où ses particularités justifient sans aucun doute des stratégies de prévention et des prises en charge spécifiques. Enfin, la recherche avec stratification sur l'âge de début précoce du TB a permis d'identifier des biomarqueurs spécifiquement associés. Une spécification sur l'âge de début des TB pourrait de ce fait être intégrée dans les futures classifications nosographiques telles que le DSM-V et dans les algorithmes thérapeutiques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Objectives. – Bipolar affective disorder (BPAD) is a multifactorial disorder with heterogeneous clinical presentation, in particular according to age at onset (AAO). AAO has been discussed as a potential specifier in future nosographical classification and may be included in future algorithms of treatment decisions.

Methods. – The present article provides a comprehensive review of existing clinical data on age at onset and on pharmacological strategies in early onset BPAD.

Results. – Seven admixtures studies have demonstrated the existence of three subgroups of BPAD individuals according to AAO (early, intermediate and late AAO) with two cut-off points of 21 ($21.28 \text{ years} \pm 1.6$) and 33 years ($33.57 \text{ years} \pm 5.8$). Differential clinical features and outcomes have characterized the early onset subgroup: higher rate of suicide attempts, rapid cycles, alcohol and drugs abuse, psychotic symptoms and co-morbid anxiety disorders. This might partially explain the delayed diagnosis and mood stabilizer initiation. Implementation of AAO in the algorithms of treatment might be discussed although the level of proof for focused medications strategies remains to be consolidated. Targeted prevention of specific comorbidities also should be strongly recommended.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.a.geoffroy@gmail.com (P.A. Geoffroy).

Conclusion. – Given the high frequency of early onset BPAD, awareness of clinicians should be stimulated in order to provide an early and accurate detection, preventive strategies and possibly specific cares.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Adjuvant ; Apparition précoce ; Marqueur ; Sous-groupe ; Trouble bipolaire

Keywords: Admixture; Bipolar disorder; Early onset; Marker; Subgroup; Therapeutic

1. INTRODUCTION

Les troubles bipolaires (TB) sont des maladies psychiatriques multifactorielles et à hérédité complexe, présentant une hétérogénéité des présentations cliniques [2,36]. À l'heure du prochain *diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-V 5^e version), il s'avère indispensable de proposer de nouvelles spécifications, à la fois clairement définies sur le plan clinique, potentiellement corrélées à des marqueurs de la maladie, mais aussi pertinentes pour guider la prise en charge thérapeutique [15]. De nombreux arguments sont en faveur d'une hétérogénéité clinique chez les personnes atteintes de TB en fonction de l'âge de début des symptômes [15,36].

2. LE TROUBLE BIPOLAIRE À DÉBUT PRÉCOCE (TBDP)

2.1. Arguments cliniques

Dès ses premières descriptions cliniques en 1921, Kraepelin décrivait un âge de début précoce pour un pourcentage important de patients, ce qui a été confirmé ensuite dans de nombreuses études cliniques, jusqu'aux plus récentes comme celle de la *systematic treatment enhancement program for bipolar disorder* (STEP-BD) qui montre qu'environ 65 % des patients présentent un premier épisode thymique avant l'âge de 18 ans et 28 % avant l'âge de 13 ans [49].

De longue date, certains profils de comorbidités ont été identifiés avec un groupe TBDP (âge de début inférieur à 30 ans) présentant un risque plus élevé d'alcoolisme et de sociopathie [62]. Ce sous-groupe présenterait un TB plus sévère, avec un délai diagnostique et de prise en charge thérapeutique allongé [60,66]. Il a également été observé, dans ce sous-groupe de patients à TBDP, plus de caractéristiques de la lignée psychotique, et notamment chez les femmes [66], plus d'épisodes mixtes et davantage de troubles anxieux [55], une moins bonne réponse prophylactique au lithium et un risque plus élevé de troubles affectifs chez les apparentés de premier degré [55]. Une large étude rétrospective récente confirme ces aspects cliniques et rapporte que les TB précoces (< 18 ans) et très précoces (13/18 ans) comportent plus de comorbidités anxieuses, de co-addictions, de récurrences, des épisodes euthymiques plus courts et davantage de tentatives de suicides et de comportements violents [50]. Goldstein et Bukstein rappellent, dans une revue très récente, la plus grande prévalence des addictions dans le TBDP (en particulier alcoolique, tabagique et cannabique), et le risque accru de difficultés scolaires et légales et de suicides [23].

Sur le plan somatique, la population de TBDP serait caractérisée par une plus grande prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires, comme le diabète (défaut de tolérance au glucose et résistance à l'insuline), l'obésité (en particulier abdominale), l'hypertension artérielle associée à un tonus sympathique augmenté, une dysfonction thyroïdienne et une moindre variabilité de la fréquence cardiaque. Ces mêmes études ont observé que ces facteurs de risques cardiovasculaires étaient présents avant le diagnostic de TB chez les TBDP [42]. Il a été démontré que certains troubles neuropsychiatriques (par exemples, maladie du système nerveux central, épilepsie, trouble hyperactivité avec déficit de l'attention [THADA] et abus de substance), et certaines pathologies médicales (de type obésité, asthme, maladie cardiovasculaire) seraient significativement plus fréquents et précèderaient temporairement le diagnostic de TBDP dans une population pédiatrique [32]. Enfin, récemment il a été observé que des TB à début tardif étaient plus fréquemment associés à des maladies organiques cérébrales et présentaient un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux [59] avec des facteurs de risques vasculaires généraux plus élevés [10].

L'évolution chronique du TB est un facteur d'apparition de comorbidités en soi auxquelles s'ajoutent des comorbidités spécifiques liées au TBDP. Ainsi, une large étude récente portant sur 211 familles et 1856 sujets a permis de distinguer des comorbidités propres au TBDP (≤ 21 ans pour cette étude), avec un taux significativement plus élevé d'addiction alcoolique (44,54 % versus 28,8 %) et aux drogues (32,12 % versus 15,2 %), de cycles rapides (52,28 % versus 27,14 %) et de tentatives de suicides (37,64 % versus 20,58 %). Dans cette même étude, les sujets malades issus d'une famille à TBDP présentaient plus de risques que les autres de développer un TBDP, et les sujets dont un proche de leur famille avait un début précoce (≤ 28 ans) étaient plus à risque de développer des comorbidités addictives [37].

Loin d'être exhaustifs, ces arguments suggèrent non seulement l'existence de ce sous-groupe à début précoce, mais aussi un profil d'expression clinique particulier, notamment en termes de comorbidités.

2.2. Définition de l'âge de début des troubles bipolaires

Ces résultats d'études cliniques nous amènent à une première question : comment définir simplement et de façon fiable l'âge de début des TB ? Il existe à ce jour trois définitions utilisées : l'âge lors de la première hospitalisation, l'âge de début des premiers signes cliniques (épisode thymique et non

prodromes), et l'âge de l'instauration du premier traitement [35]. Le critère le plus objectif et le plus fiable est l'âge de la première hospitalisation qui ne subit pas l'influence du cotateur (haute fidélité inter-juge) [34]. Cependant, le critère le plus pertinent cliniquement est l'âge de début des premiers signes cliniques, surtout en regard du développement des critères de diagnostic clinique, et a été confirmé par une étude prospective [22]. Il semble important d'adopter une définition commune et homogène afin de permettre la comparabilité des études et la fiabilité des résultats à venir. Nous proposons d'utiliser cette définition d'âge de début précoce au premier épisode thymique qui est robuste et fiable en pratique clinique [35], d'autant qu'elle n'est pas sensible à la polarité du premier épisode [45].

2.3. Validation par un modèle mathématique : les études dites d'« admixture »

Cette distribution variable d'âge de début de la maladie peut être modélisée et conduit à l'élaboration de modèles mathématiques afin de caractériser la population de malades à l'aide d'études dites d'« admixture ». Ces études permettent de rendre compte de la distribution observée par le mélange d'un nombre « n » de sous-groupes de distribution gaussienne [2]. Toutes ces études récentes portant sur de larges effectifs démontrent l'existence de trois sous-groupes d'âge de début différents (précoce, intermédiaire et tardif), suivant chacun une distribution de loi normale (Tableau 1 et Fig. 1), et comportant des caractéristiques cliniques et des comorbidités psychiatriques distinctes [3,4,27,39,45,56,63], à l'exception d'une seule étude qui ne retrouve que deux sous-groupes, précoces et plus tardifs (correspondant aux sous-groupes intermédiaire et tardif des autres études) [31]. Ces trois sous-groupes d'âge de début se dégagent de manière homogène et répliquée au sein des différentes populations, et ce quelle que soit leur origine (européenne et américaine).

Nous avons ainsi la confirmation, à travers ces modèles mathématiques d'admixture, répliqués à travers les différentes populations d'origine étudiées, qu'un sous-groupe d'âge de début précoce peut être individualisé avec un seuil aux alentours de 21 ans, ce modèle étant robuste avec un écart type très réduit ($21,28 \pm 1,6$ ans, Tableau 1). L'ensemble de ces études laissent apparaître non seulement un consensus de

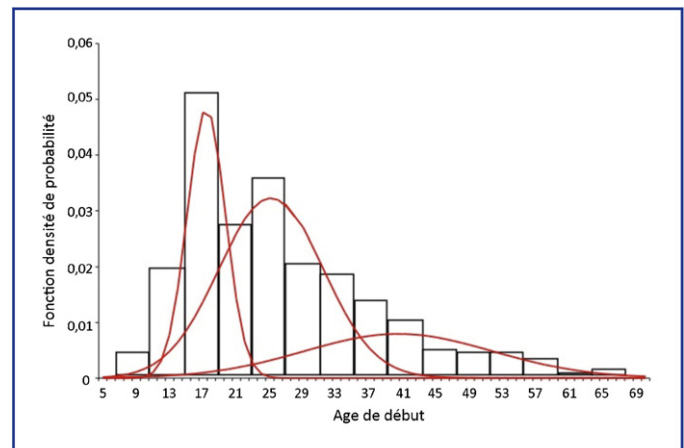


Fig. 1. Exemple de modélisation de l'âge de début du trouble bipolaire par modèle d'admixture.

définition du TBDP, mais aussi des résultats cliniques homogènes et répliqués. Le profil clinique du TBDP comprend : plus de tentatives de suicide, de cycles rapides, d'abus à l'alcool et aux drogues, de symptômes psychotiques, d'anxiété généralisée, d'attaques de panique et de troubles obsessionnels compulsifs (Tableau 2).

Ces modèles ont été observés dans des échantillons de TB type I ou des échantillons incluant des proportions variables de types I et II. Spécifiquement pour les TB types II, une large étude récente utilise ce modèle d'admixture (âge de début précoce inférieur à 21 ans) dans une population de TB de type II et d'états dépressifs majeurs, et observe des caractéristiques cliniques distinctes dans ce sous-groupe et ce même après contrôle sur la polarité de l'épisode. Ce modèle d'âge de début précoce est donc valide dans les types I et II. Il constitue un bon indicateur de démembrement clinique permettant l'individualisation d'un sous-groupe homogène de la maladie.

3. INTÉRÊT POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'enjeu de telles recherches cliniques est d'ajouter cette spécification dans les algorithmes de décisions thérapeutiques [15]. Actuellement, les recommandations ciblent l'ensemble

Tableau 1

Récapitulatif des sept études d'admixture existantes sur la population bipolaire générale.

Référence	Pays	n sujets	Valeur (âge) seuil (ans)	Valeur (âge) seuil (ans)
Bellivier et al., 2001 ^a	France	211	20	37
Bellivier et al., 2003 ^a	France, Suisse, Allemagne	368	21	37
Lin et al., 2006 ^b	USA	717	21	28
Severino et al., 2009 ^b	Sardaigne	300	22	38
Hamshire et al., 2009 ^a	R.U.	1369	22	40
Ortiz et al., 2010 ^b	Canada	379	19	30
Tozzi et al., 2011 ^b	Canada R.U.	964	24	25
Total		$n = 4308$	$21,28 \pm 1,6$	$33,57 \pm 5,8$

^a Étude avec population de patients atteints de trouble bipolaire de type I uniquement.

^b Étude avec population de patients atteints de trouble bipolaire de type I et 2.

Tableau 2

Le trouble bipolaire à début précoce : un consensus clinique à partir des études d'admixture.

Variable	Référence	n total sujets (TB type I %)	Début précoce versus autres (âge limite)
Tentative de suicide	Bellivier et al., 2001	211 (100 %)	48,3 % vs 22,6 % (21 ans)
	Lin et al., 2006	717 (100 %)	37,64 % vs 20,58 % (21 ans)
	Hamshere et al., 2009	1369 (100 %)	44,3 % vs 33,7 % (22 ans)
	Ortiz et al., 2010	379 (70 %)	% NS
	Tozzi et al., 2011	964 (91,4 %)	32,17 % vs 22,99 % (24 ans)
Cycle rapide	Lin et al., 2006	717 (100 %)	52,28 % vs 27,14 % (21 ans)
	Hamshere et al., 2009	1369 (100 %)	36 % vs 21,6 % (22 ans)
Abus alcool	Lin et al., 2006	717 (100 %)	44,54 % vs 28,80 % (21 ans)
Abus drogues	Lin et al., 2006	717 (100 %)	32,12 % vs 15,20 % (21 ans)
	Javard et al., 2011	353 (70 %)	11,6 % vs 5 % (22 ans)
Symptômes psychotiques	Bellivier et al., 2001	211 (100 %)	72,6 % vs 51,6 % (21 ans)
	Javard et al., 2011	353 (70 %)	56,7 % vs 41,7 % (22 ans)
Anxiété généralisée	Ortiz et al., 2010	379 (70 %)	% NS
Attaque de panique	Ortiz et al., 2010	379 (70 %)	% NS
Troubles obsessionnels compulsifs	Lin et al., 2006	717 (100 %)	5,35 % vs 0,40 % (21 ans)
	Ortiz et al., 2010	379 (70 %)	% NS

% NS : pourcentages non spécifiés.

des patients TB par des algorithmes thérapeutiques aspécifiques basés essentiellement sur le type de polarité présent lors de la décision thérapeutique ou sur le profil évolutif des troubles, mais ignorent la plupart des éléments d'hétérogénéités cliniques. Trois intérêts thérapeutiques de l'âge de début précoce peuvent être dégagés : le choix de traitements spécifiques, la prévention ciblée de certaines comorbidités et une amélioration du délai de diagnostic et de l'instauration d'un traitement régulateur de l'humeur.

Sur le plan de la réponse aux thérapeutiques médicamenteuses, il a été suggéré des réponses différentes aux thymorégulateurs en fonction des groupes d'âge de début. Il existe par exemple des preuves en faveur d'une réponse au lithium différente dans le groupe TBDP, mais cette notion est contestée, probablement en raison de la présence de plus de comorbidités, de troubles à cycles rapides ou d'une introduction tardive du traitement différé chez ces patients à début précoce [55,64]. Par ailleurs, il a été reporté qu'une mauvaise réponse thérapeutique aux thymorégulateurs est associée aux patients présentant un nombre élevé d'épisodes, qui à leur tour souffrent plus souvent d'un TBDP [6]. Dans le cadre d'une médecine basée sur les preuves, le manque d'études ne permet pas à l'heure actuelle des décisions thérapeutiques spécifiques aux TBDP.

Les recommandations cliniques actuelles [65] proposent un « niveau 2 » de preuve pour l'utilisation du lithium, du valproate et des antipsychotiques atypiques (APA), avec un niveau de preuve inférieur pour l'oxcarbazépine. Une étude prospective de 24 mois, portant sur la réponse à long terme des stabilisateurs de l'humeur dans les trois sous-groupes d'âge de début (TBDP défini à moins de 30 ans), a montré une efficacité supérieure des thymorégulateurs dans la prévention

des rechutes dépressives dans le sous-groupe TBDP par rapport aux autres, alors qu'aucune différence n'a été observée en termes de prévention des rechutes maniaques, hypomaniaques et mixtes [18]. La littérature est cependant compliquée et une étude récente montre que le TBDP est en fait un facteur prédictif indépendant d'une mauvaise réponse au lithium [54]. Certains éléments de preuve étayent ce point de vue [19] et suggèrent que les antécédents familiaux de réponse au lithium des patients avec TBDP étaient le meilleur facteur prédictif de la réponse au lithium. En outre, Moore et al., en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique, montrent que les concentrations cérébrales de lithium étaient plus faibles chez les enfants que chez les adultes atteints d'un TB, ce qui suggère que la dose de lithium nécessaire pour prévenir les rechutes dans les cas TBDP peuvent différer des cas à début plus tardif [44]. Cependant, la question de la réponse au lithium dans le TBDP reste controversée, et il semble nécessaire d'accroître les connaissances actuelles grâce à des études spécifiques dans les formes TBDP.

Comme nous l'avons vu, la forme de la maladie à début précoce présente de nombreuses comorbidités spécifiques. Un dépistage systématique des comorbidités addictives dans cette sous-population apparaît comme indispensable avec prévention, éducation, dépistage des facteurs de risque et intervention précoce [24]. L'existence de THADA et de troubles anxieux associés permettrait aussi d'identifier les débuts précoces de la maladie et les sujets présentant un pronostic plus sévère de la maladie [29].

Un dépistage des prodromes, symptômes et comorbidités, ainsi qu'une intervention précoce sont indispensables car les patients à TBDP non traités développent une maladie chronique avec une incidence élevée de rechute et un

pronostic altéré [12]. Or, en pratique, on observe l'inverse car les études montrent que le délai au premier traitement est inversement corrélé avec l'âge d'apparition de la maladie. C'est en effet chez les patients à TBDP que le plus grand retard au diagnostic et à l'initiation d'un traitement à visée thymorégulatrice est relevé. On observe que ce retard au traitement a été, par ailleurs, associé indépendamment de l'âge de début à un pronostic plus sévère, qui est expliqué en partie par un retard de diagnostic d'un TB à l'expression clinique plus polymorphe et qui favorise ainsi l'erreur diagnostique [52]. Pour finir, soulignons que des études récentes démontrent que les pharmacothérapies et psychothérapies sont plus efficaces lorsqu'elles sont instaurées tôt dans l'histoire de la maladie, ce qui préviendrait les patients des altérations neurostructurales et neurocognitives qui apparaissent lorsque la maladie se chronicise [7]. Cela renforce l'absolue nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces, dans une forme clinique malheureusement d'expression clinique difficile et polymorphe.

4. VERS UN ALGORITHME DIAGNOSTIQUE ET DE PRISE EN CHARGE À L'AIDE DE BIOMARQUEURS

L'âge de début précoce au TB apparaît comme un marqueur simple et fiable de démembrement clinique du TB (Fig. 2).

Ce marqueur clinique apparaît d'autant plus robuste qu'il semble associé à des marqueurs génétiques, biologiques et de neuro-imagerie. L'ensemble de ces marqueurs, s'ils sont confirmés et précisés dans les études futures, permettra peut-être de concevoir et de proposer des algorithmes diagnostiques comme ceux par exemple proposés dans la maladie d'Alzheimer [16].

Ainsi, sur le plan génétique, la forme TBDP diffère des formes à début plus tardif par une fréquence accrue d'antécédents familiaux de TB parmi les apparentés de premier degré [62]. La fréquence des TB est plus élevée chez les apparentés de premier degré des enfants atteints de TB (15 % à 42 %) que celle des apparentés de premier degré de sujets atteints de TB de l'adulte (8,7 %) [43]. Par ailleurs, les analyses de ségrégation montrent que la forme à début précoce des TB est caractérisée par un mode de transmission génétique plus simple et pourrait être sous-tendue par un nombre plus limité de gènes, ayant une pénétrance plus élevée que dans les formes à début tardif [26]. De plus, les études génétiques ont observé de manière répétée la présence de marqueurs génétiques spécifiquement associés au TBDP. Les patients atteints de TB

lié au chromosome X sont caractérisés par un âge de survenue plus précoce, un plus grand taux intrafamilial de maladie dysthymique et un plus grand ratio de TB versus unipolaire [1]. Les hypothèses d'anomalies de la neurotransmission, de plasticité neuronale et des rythmes circadiens ont donné des résultats particulièrement intéressants dans les formes à début précoce. Ainsi, plusieurs études de gènes candidats ont suggéré le rôle de la présence de l'allèle apolipoprotéine E e4 [5] et du variant court du polymorphisme 5-HTTLPR du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine dans la population à TBDP [46]. D'autres gènes candidats seraient associés au TBDP, comme l'un des polymorphismes codant pour le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [61] et certains variants du gène codant la *catechol-O-methyltransferase* (COMT) [41]. Les approches de liaison génétique ont également montré des résultats intéressants dans ce sens. Une étude a ainsi été réalisée spécifiquement au sein d'une population de paires de germains atteints de TBDP, et a mis en évidence une liaison avec les régions 2p21, 2q14.3, 3p14, 5q33, 7q36, 10q23, 16q23 et 20p12 [21]. Par la suite, un variant sur la région chromosomique 20p12 du promoteur du gène SNAP25 (codant pour une protéine présynaptique) a été associée spécifiquement au TBDP [20]. Enfin, dans le TBDP, comparativement à la population contrôlée, une étude sur le génome entier et portant sur l'analyse de délétions et de duplications de régions chromosomiques (*copy number variations* [CNV]) retrouve des microdélétions et des microduplications dans certaines régions génomiques associées à la forme précoce du TB [53].

Des marqueurs biologiques de type immuno-inflammatoires et circadiens semblent également associés à la forme TBDP. Plusieurs études ont montré que différents marqueurs de l'inflammation sont élevés pendant les épisodes maniaques et dépressifs¹. Deux études ont été réalisées chez des adolescents bipolaires et ont montré des taux particulièrement élevés de marqueurs pro-inflammatoires, en particulier un taux de CRP élevé et des taux bas de BDNF et d'IL-6 [24,47]. Ces données préliminaires devront par ailleurs être confirmées dans des études futures. Les patients à TBDP présenteraient également des anomalies circadiennes particulièrement marquées. Il existe dans cette population à TBDP plus de troubles du sommeil avec un retard de phase d'endormissement [58] et plus de chronotypes vespéraux [40]. De même, des perturbations de type insomnie, fragmentation du rythme éveil/sommeil, variabilité inter-nuit du sommeil, période d'endormissement allongée et mouvements rapides oculaires augmentés seraient plus fréquemment observés dans une population à début précoce de trouble de l'humeur, et ce même en phase de stabilité de l'humeur [28,38]. Des marqueurs de la vulnérabilité au TB seraient présents pour certains sujets dès les stades précoces et prodromiques de la maladie, mais également chez les enfants non malades nés de parents bipolaires et

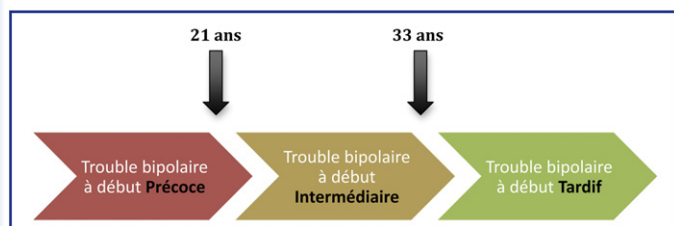


Fig. 2. Résumé de l'âge de début du trouble bipolaire selon les sept études d'admixture.

¹ Frey BN, Andreazza C, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Committee [Soumis pour publication].

corrèleraient avec un âge de début plus précoce de la maladie [25,40].

Enfin, des marqueurs de neuro-imagerie ont été associés à cette forme de TBDP [30]. Il a été montré grâce à l'IRM anatomique une hyperintensité de la substance blanche sous-corticale de façon assez stable chez les TBDP [51]. Même si ce résultat est intéressant et particulièrement marqué dans la population à début précoce, il faut souligner néanmoins qu'il présente un caractère relativement aspécifique et commun à plusieurs pathologies psychiatriques dont la dépression, la schizophrénie et l'état de stress post-traumatique [9]. Une étude portant sur une population de patients jeunes observe également une réduction significative du volume amygdalien et hippocampique [8,17]. De plus, le volume du Gyrus temporal supérieur serait significativement réduit dans une population de patients enfants et adolescents [14]. Ces résultats demandent confirmation, mais sont d'autant plus pertinents que les structures reportées ci-dessus semblent impliquées dans la physiopathologie du TB. De manière intéressante, une étude en IRM fonctionnelle démontre une réduction significative de l'index sulcal dans la région préfrontale dorsolatérale droite, et un indice sulcal global plus bas dans l'ensemble des deux hémisphères dans le groupe à début précoce comparé à la fois au groupe à début moyen et au groupe témoin [48]. Ces récents résultats en IRM fonctionnelle apportent ainsi la première validation neuroanatomique de la pertinence et de la singularité du sous-groupe de patients TBDP. Par ailleurs, une autre étude d'IRM fonctionnelle observe des anomalies d'activations anormales préfrontales sous-corticales chez des enfants et adolescents atteints de TB par rapport à un groupe témoin, dont les résultats seront à préciser [13]. Par ailleurs, une étude par *magnetic resonance spectroscopy* (MRS : une technique d'imagerie magnétique recueillant des données biochimiques et moléculaires) a rapporté des concentrations cérébrales de lithium moins importantes dans une population pédiatrique d'individus atteints de TB par rapport à une population atteinte de TB de forme adulte [44]. Ces résultats, particulièrement intéressants en clinique, suggèrent ainsi qu'une forme de TB à début précoce amènerait à une augmentation de posologie pour atteindre l'effet thérapeutique [44]. Ces résultats sont à confirmer. D'autres études de ce type chez les enfants malades suggèrent des dysrégulations biochimiques, notamment concernant le N-acétylaspartate et la phosphocréatine, au niveau du lobe frontal et du ganglion basal [11]. Enfin, les études électroencéphalographiques (EEG) ont également apporté des résultats intéressants. L'étude d'EEG frontaux a ainsi permis d'observer une profonde asymétrie hémisphérique préfrontale avec une hypoactivation droite [33] qui était présente spécifiquement chez les patients jeunes et non chez ceux d'âge moyen [57]. Ces résultats sont en faveur à nouveau d'une expression différente et plus sévère de la maladie dans les formes à début précoce avec ici l'hypothèse d'un hypofonctionnement de la région temporo-pariétale droite.

Ces résultats valident donc l'hypothèse qu'une recherche stratifiée sur l'âge de début précoce de la maladie bipolaire permet d'identifier des marqueurs spécifiques de vulnérabilité

génétique, biologique et d'imagerie. La validation et la confirmation de ces résultats préliminaires seront particulièrement utiles en clinique dans l'optique d'élaborer possiblement de futurs algorithmes de décision diagnostique et de prise en charge.

5. CONCLUSION

À la lumière de ces données de la littérature, l'âge de début précoce apparaît comme un indicateur robuste et fiable de démembrement clinique du TB. Il se définit par un âge inférieur à 21 ans, retrouvé de manière très stable dans tous les modèles mathématiques d'admixture présentés. L'évolution chronique du TBDP associée au délai diagnostique et thérapeutique élevé, ainsi que ses comorbidités spécifiques, conduisent à une incidence élevée de rechute et un pronostic altéré. À ce titre, un repérage précoce du TBDP est un enjeu majeur de la prise en charge, mais reste complexe probablement du fait de la difficulté diagnostique liée à une présentation clinique plus polymorphe que le TB classique. La forte prévalence du TBDP (51,97 %) conduit à sensibiliser les cliniciens à cette expression particulière des TB et à ses spécificités de prise en charge, justifiant sans aucun doute des stratégies de prévention et de prescription. La recherche avec stratification sur l'âge de début précoce du TB a permis d'identifier des biomarqueurs spécifiquement associés. Une spécification sur l'âge de début des TB pourrait de ce fait être intégrée dans les futures classifications nosographiques telles que le DSM-V et dans les algorithmes thérapeutiques [15].

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Merci à la Société médicopsychologique pour l'accueil de cette communication et pour la richesse de la discussion qui a suivi.

RÉFÉRENCES

- [1] Baron M, Hamburger R, Sandkuyt LA, Risch N, Mandel B, Endicott J, et al. The impact of phenotypic variation on genetic analysis: application to X-linkage in manic-depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:196–203.
- [2] Bellivier F. Hétérogénéité de la maladie maniaco-dépressive : intérêt des sous-groupes d'âge de début. *Ann Med Psychol* 2004;162:365–9.
- [3] Bellivier F, Golmard JL, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:510–2.
- [4] Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999–1001.
- [5] Bellivier F, Laplanche JL, Schürhoff F, Feingold J, Féline A, Jouvent R, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neurosci Lett* 1997;233:45–8.
- [6] Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical

- treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 2011;13:87–98.
- [7] Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010;19:113–26.
- [8] Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1201–8.
- [9] Breeze JL, Hesdorffer DC, Hong X, Frazier JA, Renshaw PF. Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:269–83.
- [10] Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med* 2002;32:359–62.
- [11] Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:545–55.
- [12] Chang KD. Course and impact of bipolar disorder in young patients. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e05.
- [13] Chang K, Adelman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:781–92.
- [14] Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, Sassi RB, Axelson D, Brambilla P, et al. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2004;363:65–8.
- [15] Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009;42:209–18.
- [16] Cui Y, Liu B, Luo S, Zhen X, Fan M, Liu T, et al. Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors. *PLoS One* 2011;6:e21896.
- [17] DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, Getz GE, Strakowski SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:43–52.
- [18] Dell'osso B, Buoli M, Riundi R, D'Urso N, Pozzoli S, Bassetti R, et al. Clinical characteristics and long-term response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder and different age at onset. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:399–404.
- [19] Duffy A, Alda M, Kutchner S, Cavazzoni P, Robertson C, Grof E, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1171–8.
- [20] Etain B, Dumaine A, Mathieu F, Chevalier F, Henry C, Kahn JP, et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry* 2010;15:748–55.
- [21] Etain B, Mathieu F, Rietschel M, Maier W, Albus M, McKeon P, et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry* 2006;11:685–94.
- [22] Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459–67.
- [23] Goldstein BI, Bukstein OG. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010;71:348–58.
- [24] Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F, Marsland AL, Gill MK, Axelson DA, et al. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:479–84.
- [25] Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006;26:679–94.
- [26] Grigoriou-Serbanescu M, Martinez M, Nöthen MM, Grinberg M, Sima D, Propping P, et al. Different familial transmission patterns in bipolar I disorder with onset before and after age 25. *Am J Med Genet* 2001;105:765–73.
- [27] Hamshire ML, Gordon-Smith K, Forty L, Jones L, Caesar S, Fraser C, et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord* 2009;116:23–9.
- [28] Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165:820–9.
- [29] Henry C, Etain B. New ways to classify bipolar disorders: going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:505–11.
- [30] Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470688> [Internet, cité le 8 juin 2011].
- [31] Javadi N, Kennedy JL, De Luca V. Ethnicity and age at onset in bipolar spectrum disorders. *CNS Spectr* 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632013> [Internet, cité le 9 juin 2011].
- [32] Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1518–25.
- [33] Kentgen LM, Tenke CE, Pine DS, Fong R, Klein RG, Bruder GE. Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: influence of comorbidity with anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 2000;109:797–802.
- [34] Leboyer M, Bellivier F, McKeon P, Albus M, Borrmann M, Perez-Diaz F, et al. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998;81:125–31.
- [35] Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:111–8.
- [36] Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1689–95.
- [37] Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:240–6.
- [38] Lopez J, Hoffmann R, Armitage R. Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:934–43.
- [39] Manchia M, Lampus S, Chillotti C, Sardù C, Ardu R, Severino G, et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups. *Bipolar Disord* 2008;10:443–6.
- [40] Mansour HA, Monk TH, Nimgaonkar VL. Circadian genes and bipolar disorder. *Ann Med Psychol* 2005;37:196–205.
- [41] Massat I, Kocbas NA, Crisafulli C, Chiesa A, Calati R, Linotte S, et al. COMT and age at onset in mood disorders: a replication and extension study. *Neurosci Lett* 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600957> [Internet, cité le 8 juin 2011].
- [42] McIntyre RS, Jerrell JM. Polypharmacy in children and adolescents treated for major depressive disorder: a claims database study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:240–6.
- [43] Mick E, Faraone SV. Family and genetic association studies of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:441–53.
- [44] Moore CM, Demopulos CM, Henry ME, Steingard RJ, Zamvil L, Katic A, et al. Brain-to-serum lithium ratio and age: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1240–2.
- [45] Ortiz A, Bradler K, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, O'Donovan C, et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131056> [Internet, cité 8 mars 2011].
- [46] Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, Ortiz-Barrientos D, Soto I, Pineda N, et al. An association study of bipolar mood disorder (type I) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett* 2000;292:199–202.
- [47] Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJT, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:395–407.

- [48] Penttilä J, Caccia A, Martinot JL, Ringuenet D, Wessa M, Houenou J, et al. Cortical folding difference between patients with early-onset and patients with intermediate-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:361–70.
- [49] Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Delbello MP, Ostacher M, Calabrese JR, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 2009;11:391–400.
- [50] Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875–81.
- [51] Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA, Trinidad S, Jesberger JA, Lewin JS, et al. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2002;114:51–6.
- [52] Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010;71:864–72.
- [53] Priebe L, Degenhardt FA, Herms S, Haenisch B, Mattheisen M, Nieratschker V, et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011. Available from: <http://dx.doi.org/gate2.inist.fr/10.1038/mp.2011.8> [Internet, cité le 8 mars 2011].
- [54] Rohayem J, Baylé JF, Richa S. Predictors of prophylactic response to lithium. *Encéphale* 2008;34:394–9.
- [55] Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215–21.
- [56] Severino G, Manchia M, Contu P, Squassina A, Lampus S, Ardau R, et al. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor *REV-ERBα* gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord* 2009;11:215–20.
- [57] Smit DJA, Posthuma D, Boomsma DI, De Geus EJC. The relation between frontal EEG asymmetry and the risk for anxiety and depression. *Biol Psychol* 2007;74:26–33.
- [58] Staton D. The impairment of pediatric bipolar sleep: hypotheses regarding a core defect and phenotype-specific sleep disturbances. *J Affect Disord* 2008;108:199–206.
- [59] Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:733–7.
- [60] Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007;9:698–705.
- [61] Tang J, Xiao L, Shu C, Wang G, Liu Z, Wang X, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder with early age of onset in mainland China. *Neurosci Lett* 2008;433:98–102.
- [62] Taylor MA, Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:58–61.
- [63] Tozzi F, Manchia M, Galwey NW, Severino G, Del Zompo M, Day R, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;185:27–32.
- [64] Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7:5–69.
- [65] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225–55.
- [66] Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord* 2003;74:197–201.

TROUBLES PSYCHOTIQUES

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie

Environmental risk factors for schizophrenia: A review

J. Vilain^{a,b,c,*,e}, A.-M. Galliot^{a,e}, J. Durand-Roger^d, M. Leboyer^{a,b,c,e},
P.-M. Llorca^{d,e}, F. Schürhoff^{a,b,c,e}, A. Szöke^{a,b,c,e}

^a Inserm U 955, équipe de psychiatrie génétique, département de génomique médicale, institut Mondor de recherches biomédicales (IMRB), 94000 Créteil, France

^b Faculté de médecine, IFR10, UPEC, 94000 Créteil, France

^c Pôle de psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, groupe hospitalier H.-Mondor, AP-HP, pavillon Hartmann, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France

^d Pôle de psychiatrie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^e Fondation FONDAMENTAL, fondation de coopération scientifique, 94000 Créteil, France

Reçu le 16 mars 2011 ; accepté le 28 septembre 2011

MOTS CLÉS

Schizophrénie ;
Facteurs de risque
environnementaux ;
Risque relatif ;
Interaction
gène-environnement

Résumé L'impact de facteurs de risque environnementaux met aujourd'hui l'environnement au cœur des modèles étiopathogéniques de la schizophrénie. Divers facteurs d'environnement tels que l'urbanité, la migration, le cannabis, les traumatismes infantiles, les complications obstétricales et les facteurs psychosociaux, ont été associés au risque de survenue de troubles schizophréniques. Certains agissent au niveau de l'individu, d'autres agissent au niveau d'un groupe de population et viennent moduler le risque individuel. Par ailleurs, ces facteurs peuvent être directement liés à l'augmentation de la survenue des troubles ou être des marqueurs associés à d'autres facteurs plus directement impliqués, mais non encore identifiés. Cette revue de la littérature présente pour chacun des facteurs de risque, l'importance du risque, la période vulnérable et les hypothèses concernant le mécanisme d'action en indiquant le niveau de preuve dont nous disposons. Les facteurs étudiés sont tous associés à un risque augmenté de survenue de troubles schizophréniques. Le risque relatif associé à ces facteurs est modéré, mais l'exposition à ces facteurs concerne une large proportion de la population générale, leur risque attribuable est donc important (jusqu'à 35 % pour l'urbanité). En ce qui concerne le mécanisme d'action, l'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer s'il existe une voie d'action commune ou si chaque facteur a une voie propre. Il est nécessaire de poursuivre les études concernant ces différents facteurs dans des contextes variés en les intégrant dans un modèle d'interaction entre facteurs d'environnement et entre gènes et environnement.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Jeanne.vilain@ach.aphp.fr (J. Vilain).

KEYWORDS

Schizophrenia;
Environmental risk
factors;
Relative risk;
Gene-environment
interaction

Summary

Background. — Evidence of variations in schizophrenia incidence rates has been found in genetically homogenous populations, depending on changes within time or space of certain environmental characteristics. The consideration of the impact of environmental risk factors in etiopathogenic studies has put the environment in the forefront of research regarding psychotic illnesses. Various environmental factors such as urbanicity, migration, cannabis, childhood traumas, infectious agents, obstetrical complications and psychosocial factors have been associated with the risk of developing schizophrenia. These risk factors can be biological, physical, psychological as well as social and may operate at different times in an individual's life (fetal period, childhood, adolescence and early adulthood). Whilst some of these factors act on an individual level, others act on a populational level, modulating the individual risk. These factors can have a direct action on the development of schizophrenia, or on the other hand act as markers for directly implicated factors that have not yet been identified.

Literature findings. — This article summarizes the current knowledge on this subject. An extensive literature search was conducted via the search engine Pubmed. Eight risk factors were selected and developed in the following paper: urbanicity (or living in an urban area), cannabis, migration (and ethnic density), obstetrical complications, seasonality of birth, infectious agents (and inflammatory responses), socio-demographic factors and childhood traumas. For each of these factors, we provide information on the importance of the risk, the vulnerability period, hypotheses made on the possible mechanisms behind the factors and the level of proof the current research offers (good, medium, or insufficient) according to the amount, type, quality and concordance of the studies at hand. Some factors, such as cannabis, are "unique" in their influence on the development of schizophrenia since it labels only one risk factor. Others, such as obstetrical complications, are grouped (or "composed") in that they include various sub-factors that can influence the development of schizophrenia.

Discussion. — The data reviewed clearly demonstrates that environmental factors have an influence on the risk of developing schizophrenia. For certain factors — cannabis, migration, urbanicity, obstetrical complications, seasonality — there is enough evidence to establish an association with the risk of schizophrenia. This association, however, remains weak (especially for seasonality). With the exception of cannabis, no direct link can yet be established. Concerning the three remaining factors — childhood traumas, infectious agents, socio-demographic factors — the available proof is insufficient. One main limitation concerning all environmental factors is the generalization of results due to the fact that the studies were conducted on geographically limited populations. The current state of knowledge does not allow us to determine the mechanisms by which these factors may act.

Conclusion. — Further research is needed to fill the gaps in our understanding of the subject. In response to this need, a collaborative European project (European Study of Gene-Environment Interactions [EU GEI]) was set-up. This study proposes the analysis of those environmental factors that influence the incidence of schizophrenia in various European countries, in both rural and urban settings, migrant and native populations, as well as their interaction with genetic factors.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

Introduction

L'impact de facteurs de risque environnementaux met aujourd'hui l'environnement au cœur des modèles étiopathogéniques des troubles schizophréniques [1]. De fait, la survenue de la schizophrénie est souvent associée à des facteurs environnementaux comme l'existence de traumatismes dans l'enfance, le fait de grandir en milieu urbain, l'appartenance à une minorité ou la consommation de cannabis. Ces observations maintes fois répétées conduisent à la description de nouveaux modèles de la schizophrénie conçue comme un trouble de l'adaptation de l'individu dans un environnement « délétère ».

Récemment, il a été mis en évidence une variation de l'incidence de la schizophrénie dans des populations

homogènes sur le plan génétique. Cette variation a lieu en fonction de modifications, dans le temps ou l'espace, de certaines caractéristiques environnementales (par exemple grandes épidémies de grippe, saisonnalité de naissance, facteurs socio-économiques, appartenance à une minorité); cela a permis de prendre conscience de l'importance de l'environnement dans le déterminisme de la schizophrénie. Les facteurs de risque environnementaux pour la schizophrénie peuvent être de différents types: biologiques, physiques, psychologiques ou sociaux; ils peuvent agir à différentes périodes de la vie: période fœtale, enfance, adolescence, début de l'âge adulte (avant l'entrée dans la maladie) et à des niveaux distincts, individuel ou populationnel. Plusieurs classifications ont donc été proposées en fonction de ces différents critères, mais elles restent

insatisfaisantes, notamment en raison de l'appartenance possible d'un même facteur à plusieurs catégories. Le poids de chacun de ces facteurs est variable selon son impact sur l'incidence de la schizophrénie (risque relatif) et selon l'importance de l'exposition de la population générale à ce facteur (risque attribuable).

D'un point de vue méthodologique, on peut considérer que les études menées à ce jour utilisent plusieurs concepts pour évaluer le rôle de l'environnement ; concepts qui peuvent être décrits selon deux axes : d'une part, des facteurs de risque « directs » (ex. cannabis) et des facteurs indirects ou « marqueurs » d'un risque accru pour lesquels les facteurs de risque sous-jacents ne sont pas encore identifiés (ex. : urbanité, migration) et, d'autre part, des facteurs « uniques » et des groupes de facteurs ou facteurs « composites » englobant plusieurs facteurs de risque différents (ex. : complications obstétricales, infections. . .).

L'objectif de cette revue de la littérature portant sur les facteurs environnementaux associés au risque de schizophrénie n'est pas d'en établir une classification exhaustive, mais de résumer l'état actuel des connaissances dans ce domaine et d'essayer de présenter, pour chaque facteur, les données disponibles concernant son impact sur le risque de schizophrénie, le moment de son action, le type de mesure (direct/indirect, unique/composite), ainsi que les hypothèses actuelles sur ses mécanismes d'action.

Nous estimerons également, pour chacun de ces facteurs, le niveau de preuve dont nous disposons.

Nous avons considéré que le niveau de preuve était bon lorsque des synthèses des données, sous forme méta-analytique, ont conduit à des conclusions solides ; moyen lorsqu'il existe plusieurs études concordantes, mais des données insuffisantes pour une synthèse méta-analytique des résultats ou quand les résultats des méta-analyses n'ont pas permis d'arriver à des conclusions claires et enfin nous avons considéré le niveau de preuve comme insuffisant si le nombre d'études réalisées est trop faible ou si celles-ci ne sont pas concordantes. Les facteurs seront présentés selon cet ordre décroissant de niveau de preuve.

Urbanité ou vivre en milieu urbain

La définition opérationnelle de l'urbanité est variable selon les études [2] : nombre d'habitants dans la zone étudiée (petite ou grande ville), densité d'adresses, densité de population, etc.

Importance du risque

Malgré les définitions variables de l'urbanité et de la période d'exposition au milieu urbain prise en compte, l'ensemble des études épidémiologiques a retrouvé un taux plus élevé de sujets schizophrènes dans les zones urbaines, environ deux fois supérieur aux zones rurales [3,4]. Plusieurs études ont montré une relation dose-réponse entre la schizophrénie et l'urbanité : corrélation positive avec le degré d'urbanisation : capitale, banlieue, ville de province, zone rurale [2] et effet cumulatif de la durée d'exposition : naissance, enfance puis adolescence en milieu urbain [5].

Du fait de l'exposition importante de la population générale à ce facteur de risque, le risque attribuable à

l'urbanité (34,5 %) est un des plus importants (pour comparaison, il est de seulement 5,5 % pour les antécédents familiaux de schizophrénie).

Période vulnérable

Il semble que le risque de schizophrénie soit plus élevé chez les sujets ayant vécu dans un environnement urbain à la naissance et dans l'enfance plutôt qu'au moment de l'entrée dans la maladie. Toutefois, du fait de la forte association entre lieu de naissance et lieu de résidence en milieu urbain, cette différence n'a pas été retrouvée dans toutes les études [4].

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

L'urbanité peut être considérée comme un « marqueur » du risque de schizophrénie.

De nombreuses caractéristiques environnementales sont associées au milieu urbain et ont fait l'objet d'hypothèses à visée explicative.

Les hypothèses, suggérées par différentes études peuvent être classées en trois catégories. Premièrement, une fréquence accrue de certains facteurs de risque en milieu urbain, tels que les infections pendant la grossesse ou dans la petite enfance [6] et la pollution [7] – bien que ce dernier facteur reste controversé. Deuxièmement, un effet plus important des facteurs de risque génétiques en milieu urbain (interaction gène-environnement) : les travaux de Van Os et al. [1] montrent un effet majoré du milieu urbain chez les sujets ayant une vulnérabilité familiale à la schizophrénie. Troisièmement, l'effet plus important de certains facteurs d'environnement en milieu urbain (interactions environnement-environnement), telles que la saisonnalité des naissances (mois d'hiver) plus accentuée en milieu urbain [3].

D'autres hypothèses ont été infirmées : par exemple une augmentation du risque de schizophrénie lié aux complications obstétricales en milieu urbain [6] ou aux différences sociales individuelles entre milieu urbain et rural (statut socio-économique, niveau d'éducation, etc.) [3].

Niveau de preuve

Le niveau de preuve en faveur d'un lien entre urbanité et schizophrénie est bon (existence de plusieurs méta-analyses dont les résultats sont concordants).

Cannabis

La consommation de cannabis entraîne une exposition des récepteurs cannabinoïdes cérébraux (CB1) au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), principal composant psychoactif, responsable des effets psychotogéniques du cannabis.

Importance du risque

L'ensemble des études montrent un risque relatif global de schizophrénie multiplié par deux par la prise de cannabis [8,9]. Il existe un effet dose-réponse entre la consommation de cannabis et le risque de développer la maladie [9]. Ce risque est augmenté de 40 % (OR : 1,41) pour les personnes ayant consommé au moins une fois du cannabis et de 50 à 200 %, selon les études, pour les consommateurs fréquents par rapport aux non-consommateurs.

Le cannabis représente la drogue la plus utilisée dans le monde, en augmentation significative en Europe ces 20 dernières années, avec un taux de 40 % de personnes jeunes ayant consommé au moins une fois du cannabis. L'ensemble des données concernant la consommation de cannabis en population générale en fait un facteur de risque important avec un risque attribuable d'environ 10 % [10].

Le risque lié à la consommation de cannabis est 2,5 fois supérieur chez les sujets ayant une vulnérabilité génétique par rapport à une population n'ayant pas d'antécédents familiaux [8] ce qui est en faveur de l'existence d'interactions gènes-environnement [11].

Période vulnérable

Les données sur la période de risque concernent les adolescents et adultes jeunes, ce qui correspond à la période d'exposition à ce facteur. Selon certaines études, la précocité du début de consommation de cannabis, avant 15 ans, augmente de façon significative le risque de schizophrénie (OR : 3,1) par rapport à une consommation plus tardive [12]. Mais, l'augmentation du risque chez ces consommateurs précoces pourrait être davantage expliquée par la dose cumulative consommée plutôt que par la vulnérabilité liée à une période précoce d'exposition.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

La consommation de cannabis est probablement un facteur de risque « direct » de développer une schizophrénie par son action neurobiologique. Le système endocannabinoïde semble impliqué et probablement altéré, dans la schizophrénie; l'activation de ce système par le Δ^9 -tétrahydrocannabinol favoriserait l'émergence de la maladie avec, en particulier, la présence de symptômes psychotiques positifs [13]. Toutefois, le mécanisme précis d'augmentation du risque de schizophrénie reste à préciser.

Plusieurs études sont en faveur d'une relation causale entre consommation de cannabis et schizophrénie (par contraste avec une simple association). Parmi les arguments avancés on retrouve : la relation temporelle, la consommation de cannabis précédant le début de la maladie, la persistance de l'association entre consommation de cannabis à l'adolescence et psychose chez l'adulte après ajustement sur d'autres facteurs d'environnement, la relation effet-dose entre cannabis et psychose [9,14].

Niveau de preuve

Le niveau de preuve concernant le rôle du cannabis dans l'étiologie de la schizophrénie est bon, basé sur deux méta-analyses concordantes [8,9].

Migration et densité ethnique

Dans le contexte de cet article, la migration représente le déplacement « définitif » d'un sujet « migrant de première génération » de son pays d'origine vers un pays d'accueil. Les descendants de premier degré de ces sujets sont appelés « migrants de deuxième génération », ils sont nés dans le pays d'accueil.

L'ethnicité est définie par le partage, par un groupe de population (groupe ethnique), de caractéristiques culturelles communes telles que l'histoire, le langage, les croyances, les valeurs, la religion, etc. L'ethnicité est une source d'identité sociale.

La densité ethnique est la taille de ce groupe en proportion de la population totale d'une zone géographique déterminée.

Les résultats des études concernant l'un ou l'autre de ces facteurs (migration et ethnicité) sont très proches, en grande partie parce qu'il existe une corrélation importante entre migration et appartenance ethnique et que dans la plupart des revues de la littérature, ils sont traités ensemble.

Importance du risque

Deux méta-analyses [15,16] retrouvent un risque globalement augmenté chez les sujets migrants (RR=2,9) avec un risque plus élevé pour les migrants de deuxième génération ($2,7 < RR < 4,5$) que pour les migrants de première génération ($2,1 < RR < 2,7$) (bien que la différence ne soit pas significative dans l'une des méta-analyses). Il existe une hétérogénéité du risque à travers les différents groupes de migrants. Parmi les facteurs qui augmentent le risque de schizophrénie, on trouve le niveau socio-économique du pays d'origine (pays en voie de développement) et la couleur de la peau (couleur de peau plus foncée). Les données disponibles sur le risque lié à la migration présentent plusieurs limites. D'une part, elles concernent essentiellement des populations immigrées au Royaume-Uni ou dans les pays de l'Europe du Nord; d'autre part, les populations migrantes étudiées sont très variées.

La densité ethnique module le risque lié à la migration : plus la densité ethnique est importante, plus le risque de schizophrénie est faible probablement en raison d'une plus forte cohésion sociale au sein du groupe ethnique.

L'ensemble des minorités ethniques et/ou des migrants représente le plus souvent une part considérable de la population totale des pays, en particulier développés (en France, en 2004 selon Insee, la proportion de migrants de première génération était de 8,1 %).

À partir de ces données, on peut estimer le risque attribuable à la migration à 15 %.

Période vulnérable

Le risque plus élevé chez les migrants de deuxième génération suggère que la précocité et la durée plus longue d'exposition aux facteurs défavorables liés à la migration ont un effet important.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

Le statut de migrant peut être considéré comme un marqueur de risque. Pour expliquer l'association entre migration et schizophrénie, plusieurs hypothèses ont été avancées : facteurs socio-économiques défavorables, complications obstétricales plus fréquentes, consommation plus importante de cannabis, carence en vitamine D, défaut d'immunité contre des infections contractées dans le pays d'accueil, mais aucune ne paraît pouvoir expliquer, de manière satisfaisante, l'augmentation du risque chez les migrants [17].

L'hypothèse qui semble la plus probable à ce jour est celle du rejet social et de la discrimination perçue [18] qui pourraient expliquer l'augmentation du risque dans la deuxième génération et chez les sujets ayant la peau noire. Cette hypothèse est corroborée par deux études concernant la population juive migrant en Israël qui montrent une absence d'augmentation du risque de schizophrénie chez les migrants de deuxième génération [19,20], sauf pour les juifs éthiopiens pour lesquels le risque de discrimination, lié à la différence de couleur de peau, reste présent.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve concernant le risque associé à la migration/ethnicité est bon (deux méta-analyses récentes ayant des résultats concordants). Toutefois, ces résultats ne sont probablement pas généralisables à d'autres pays d'accueil et d'autres populations migrantes que ceux pris en compte dans les études citées.

Complications obstétricales

Le terme « complications obstétricales » recouvre un nombre important d'événements pathologiques (ou marqueurs de tels événements) en rapport avec la grossesse et l'accouchement. Ce terme a été utilisé de manière variable par différents auteurs incluant parfois d'autres éléments survenus pendant la grossesse (infections, stress, etc.) ou dans la période postnatale précoce. Selon Cannon et al. [21], les complications obstétricales peuvent être regroupées en trois catégories principales : les complications de la grossesse (saignements, pré-éclampsie, diabète, incompatibilité rhésus), le développement fœtal anormal (faible poids de naissance, anomalies congénitales, circonférence crânienne réduite) et les complications au moment de l'accouchement (hypoxie, césarienne en urgence, etc.).

Importance du risque

En raison de l'importante variabilité des complications considérées et des méthodologies utilisées, il est difficile d'avoir une estimation claire du risque. Dans une méta-analyse des études cas-témoins utilisant une définition large des complications obstétricales [22], les auteurs concluent à un risque relatif de 2 tout en soulignant la probabilité que ce risque soit surévalué (éléments en faveur d'un biais de publication). Une autre méta-analyse réalisée à partir d'études populationnelles (basées sur une méthodologie plus robuste – avec moins de risques liés à la sélection des cas et au biais de rappel) a exploré séparément le risque pour différentes complications. Parmi les 19 complications rapportées dans au moins trois études (seuil de validité pour des données méta-analytiques), seulement six ont été associées au risque de schizophrénie (césarienne en urgence – OR = 3,24; malformations congénitales – OR = 2,35; incompatibilité Rhésus – OR = 2; asphyxie à la naissance – OR = 2,01; saignements pendant la grossesse – OR = 1,69; et poids de naissance inférieur à 2500 g – OR = 1,67). Le risque attributif pour chacune de ces complications est très faible. En revanche, pour l'ensemble des complications obstétricales (estimées entre 25 et 30 % des grossesses), il pourrait être assez important (jusqu'à 23 % des cas de schizophrénie).

Période vulnérable

Les données sont insuffisantes pour établir la période exacte de vulnérabilité pour la plupart des complications survenues pendant la grossesse.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

Une partie des variables utilisées sont des marqueurs d'un risque lié à un ou plusieurs facteurs inconnus (ex. : la nécessité d'une césarienne en urgence); d'autres sont probablement directement impliqués. Cette diversité en fait un facteur composite. La raison pour laquelle de nombreux auteurs étudient les complications obstétricales comme un seul facteur de risque est sous-tendue par l'hypothèse que, malgré leurs différences physiopathologiques, elles pourraient partager des mécanismes pathogéniques similaires. Parmi ces mécanismes, les plus fréquemment supposés sont l'hypoxie (commune à plusieurs des complications citées) et les réactions immunitaires. La voie finale serait, dans tous les cas, une altération du développement cérébral pouvant être à l'origine d'une augmentation de la vulnérabilité à la schizophrénie.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve pour les complications obstétricales dans leur ensemble peut être considéré comme bon (plusieurs méta-analyses concordantes); pour la plupart des complications spécifiques, il est, au mieux, moyen.

Saisonnalité de naissance

La saisonnalité représente la variabilité du risque de schizophrénie selon le mois (ou la saison) de naissance d'un sujet.

Importance du risque

Un risque accru a été associé aux naissances hivernales, mais la définition de l'intervalle de risque est variable (en ce qui concerne la durée et la période exacte de l'année) selon les études. L'augmentation du risque pour la schizophrénie apparaît comme faible selon les deux méta-analyses publiées à ce jour (RR = 1,07 pour les études réalisées dans l'hémisphère Nord et 1,04 pour les études dans l'hémisphère Sud) [23,24]. Le risque attribuable, selon la méta-analyse de Davies et al. [23], serait de 3,3%.

L'importance du risque pourrait être influencée par la latitude avec une diminution de l'effet aux latitudes extrêmes (basses ou au contraire au delà de 50°). Cela pourrait expliquer, en partie, l'effet moindre dans l'hémisphère Sud où la plupart des études ont été réalisées dans des pays situés à de faibles latitudes.

Période vulnérable

La date de naissance a été choisie dans les études parce qu'elle représente généralement la variable disponible; toutefois en fonction des hypothèses explicatives, la période de vulnérabilité pourrait se situer, soit pendant la période fœtale, soit pendant la période périnatale.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

La saisonnalité de naissances représente un marqueur de vulnérabilité associé à un facteur de risque encore non identifié. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène, mais aucune n'a été confirmée par les études menées à ce jour. Parmi ces hypothèses impliquant des facteurs ayant des variations saisonnières, les expositions périnatales aux facteurs infectieux, l'hypovitaminose D pendant la grossesse, les variations météorologiques (notamment de la température ambiante), les variations nutritionnelles et/ou hormonales maternelles ont été les plus étudiées [25].

Niveau de preuve

Le faible risque associé à la saisonnalité nécessite un nombre très important d'études impliquant un nombre très important de sujets. Pour cette raison, si la méta-analyse des études réalisées dans l'hémisphère Nord a permis d'obtenir des résultats solides, ce n'est pas le cas pour celle analysant les études de l'hémisphère Sud (augmentation du risque non significative statistiquement). Toutefois, en tenant compte de la cohérence des résultats des deux méta-analyses et de l'existence d'études publiées ultérieurement, dont les résultats vont dans la même direction [26,27], on peut considérer que le niveau de preuve est bon.

Agents infectieux et réponse inflammatoire

De nombreux agents infectieux ont été associés avec un risque accru de schizophrénie, en particulier les agents connus pour leur neurotropisme. Ces agents pourraient entraîner des altérations du développement cérébral lors d'une contamination précoce et favoriser la survenue ultérieure de la maladie. Si la contamination survient pendant la grossesse, elle entraîne l'exposition in utero du fœtus à ces agents microbiens, ainsi qu'à la réaction immunitaire/inflammatoire de l'organisme maternel.

Les principaux agents mis en cause sont, d'une part, différents virus et le parasite *Toxoplasma gondii* et, d'autre part, les anticorps dirigés contre ces agents et les cytokines.

Importance du risque

De nombreuses études écologiques, ainsi que des études de cohorte ont mis en évidence une augmentation du risque de schizophrénie liée à une infection par le virus de la grippe pendant la grossesse, en particulier lors du premier trimestre (RR = 3) [28,29]. L'association d'autres agents viraux, notamment l'herpes simplex de type 2 (HSV 2) pendant la grossesse ou le cytomégalo virus (CMV), avec le risque de schizophrénie reste controversée et les données trop peu nombreuses pour une synthèse méta-analytique.

La présence des IgG anti *T. gondii* (témoin d'une infection passée) a été retrouvée plus fréquemment chez les sujets schizophrènes que dans la population générale dans une récente méta-analyse (RR = 2,73) [30]. La présence d'anticorps anti *T. gondii* dans le sérum maternel au moment de l'accouchement a également été liée à un risque plus élevé de survenue ultérieure de schizophrénie chez l'enfant (RR = 2,61) [31] de même que la présence de ces mêmes anticorps dans le sérum des nouveaux nés (RR = 1,79) [32].

L'exposition à un agent infectieux entraîne une réaction du système immunitaire. Quelques études récentes [33] suggèrent que deux types de cytokines (marqueurs de la réaction inflammatoire), IL-8 et TNF- α , dans le sérum maternel, en deuxième partie de grossesse augmentent le risque de survenue ultérieure de schizophrénie chez les enfants.

Période vulnérable

La période de vulnérabilité est probablement variable en fonction de l'agent impliqué. L'identification d'une période vulnérable est compliquée car il est difficile de mettre en évidence le facteur directement impliqué entre l'agent microbien et, comme semblent le suggérer certaines études, la réaction immunitaire de l'organisme. Dans certains cas, la période de vulnérabilité au risque de schizophrénie ne correspond pas à la période d'exposition au facteur infectieux, mais au moment de sa réactivation dans l'organisme.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

Les infections représentent un ensemble hétérogène – facteur composite – ayant une action directe. Les mécanismes par lesquels elles agissent sont probablement différents

en fonction de leur période d'action. Une action précoce, pendant la période du développement cérébral pourrait conduire à des anomalies structurelles importantes augmentant la vulnérabilité à la schizophrénie. Au contraire, des infections ou réactivations tardives auraient plutôt des conséquences fonctionnelles, jouant le rôle de déclencheurs sur une vulnérabilité préexistante.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve est variable selon le facteur particulier considéré : bon pour la toxoplasmose (méta-analyse), moyen pour la grippe (plusieurs études, résultats globalement concordants, mais présentant des limites et absence de synthèse méta-analytique) ; faible pour les autres agents et les marqueurs de l'immunité maternelle (nombre restreint d'études).

Facteurs socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques représentent le mode de vie d'un individu et le contexte dans lequel il évolue. Ces caractéristiques s'appliquent donc à différents niveaux : individuel (statut marital, niveau socio-économique, appartenance ethnique, composition familiale, mobilité résidentielle) et populationnel/concernant son environnement proche : école, quartier – (densité ethnique, niveau d'organisation sociale, niveau socio-économique, capital social).

Importance du risque

La plupart des études concernant ces facteurs mesurent leur impact au niveau populationnel et le plus souvent au niveau d'un quartier en comparant plusieurs quartiers d'une même ville ayant des caractéristiques distinctes. Les caractéristiques individuelles sont davantage prises en compte en tant que facteurs confondants. Les facteurs socio-démographiques sont associés à l'augmentation du risque de schizophrénie lorsqu'ils sont défavorables, quel que soit leur niveau d'action. Pour les facteurs individuels, il s'agit du fait de vivre seul, d'avoir grandi dans une famille monoparentale, de faire partie d'une minorité ethnique, d'avoir un niveau socio-économique faible et plus globalement d'être sujet à un rejet social. Pour les facteurs populationnels, la principale caractéristique mise en évidence est la fragmentation sociale (proportion élevée de personnes non mariées, de personnes vivant seules, de logements en location et un turn-over important de la population) [34,35]. Il semble que ces derniers pourraient avoir une influence non négligeable sur le risque individuel et donc agir en tant que modulateurs du risque lié aux facteurs individuels avec lesquels ils interagissent. Lorsque cette interaction a lieu entre facteurs « non concordants », le risque est augmenté (ex. : un sujet ayant un niveau socio-économique faible dans un quartier aisé) [36]. La part attribuée aux facteurs populationnels dans la variance de l'incidence de la schizophrénie d'un quartier à l'autre est faible, comprise entre 4 et 12 % selon les trois études citées.

L'ensemble de ces données concerne la population urbaine, puisque les études de ce type de facteurs n'ont eu lieu qu'en milieu urbain et semblent être difficilement généralisables à tous les types de populations.

Période vulnérable

Aucune période de vulnérabilité n'a été clairement identifiée pour l'ensemble de ces facteurs (individuels et populationnels).

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

Les facteurs socio-démographiques défavorables semblent influencer le risque de schizophrénie par le biais du niveau d'adaptation ou d'intégration d'un individu dans son milieu. Ils représentent un facteur composite et peuvent être considérés comme un marqueur de vulnérabilité. Plusieurs études concluent que ce sont les expériences subjectives de rejet social et de discrimination qui seraient directement liées à l'augmentation du risque. Ces expériences répétées ou prolongées représentent un stress chronique qui pourrait être à l'origine d'une dysrégulation dopaminergique pouvant conduire à des troubles psychotiques.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve concernant l'influence des facteurs socio-démographiques sur le risque de schizophrénie est faible. Il n'existe pas de synthèse méta-analytique et les études disponibles présentent des différences méthodologiques importantes, notamment dans le choix des facteurs pris en compte. Pour les facteurs individuels, certains sont connus, d'autres font l'objet de discussion (causalité inverse). Pour les facteurs populationnels, l'importance de leur influence reste peu connue.

Traumatismes infantiles

Le terme « traumatisme infantile » est un terme général qui rassemble des événements négatifs survenus dans l'enfance, tels que la maltraitance physique, sexuelle et émotionnelle, mais aussi les négligences physiques et émotionnelles. Les facteurs le plus souvent associés à la survenue de troubles psychotiques sont la négligence et/ou les abus sexuels [37].

Importance du risque

L'association entre traumatismes infantiles et survenue d'un trouble psychotique est difficile à évaluer pour des raisons méthodologiques (variations importantes de la définition des traumatismes infantiles, possibilités de biais de rappel, sous-estimation par les sujets des traumatismes subis) et conceptuelles (risque indirect lié à l'association des traumatismes à d'autres troubles : consommation de toxiques, possibilité d'une causalité inverse : certains traits pré-morbides augmenteraient la probabilité des futurs sujets schizophrènes d'être victimes de maltraitements) [37]. Dans les nombreuses études réalisées, le risque relatif varie

entre 1,2 et 2,9 avec un effet-dose et une association plus importante pour les symptômes positifs, notamment les hallucinations [38]. Le risque attribuable est difficile à calculer en l'absence de données fiables pour le risque relatif et pour la prévalence des traumatismes infantiles dans la population générale (au Royaume-Uni, la prévalence estimée des abus sexuels pendant l'enfance est de 11%, et celle des maltraitances physiques de 24%). Des études comparatives retrouvent une prévalence plus élevée dans la population de sujets schizophrènes que chez les sujets sains : respectivement 38 et 10%.

Des données indirectes, issues des études portant sur la présence de symptômes psychotiques isolés en population générale, suggèrent que les traumatismes sexuels, comparés aux autres types de traumatismes, seraient associés à un risque plus important de psychopathologie et notamment de psychose [39].

Période vulnérable

Il n'existe pas des données suffisantes pour permettre d'isoler une période particulièrement vulnérable aux effets des traumatismes dans l'enfance.

Type de facteur et hypothèses concernant le mécanisme d'action

Les traumatismes infantiles peuvent être considérés comme un marqueur. Plusieurs théories, pour l'instant non validées, ont été suggérées concernant le mécanisme d'action des traumatismes infantiles sur le développement de troubles psychotiques : un modèle cognitif avec la mise en place de schémas cognitifs dysfonctionnels liés aux traumatismes (croyances négatives, interprétations, etc.) ; un modèle biologique avec un dysfonctionnement dopaminergique lié à un stress chronique. L'identification des facteurs médiateurs de l'effet reste cependant à explorer en particulier dans le cadre d'études gènes $\times$ environnement.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve est faible en raison de l'absence de méta-analyse et d'études et revues de la littérature contradictoires.

Discussion

L'ensemble des données présentées dans cette revue met clairement en évidence que les facteurs d'environnement ont une influence sur le risque de développer une schizophrénie. Pour certains facteurs – cannabis, migration, urbanité, complications obstétricales, saisonnalité – il existe suffisamment d'arguments pour établir une association avec le risque de schizophrénie même si cette association est faible (en particulier pour la saisonnalité) et, à l'exception du cannabis, le facteur directement impliqué n'est pas connu. Pour les trois autres facteurs présentés – traumatismes infantiles, agents infectieux et facteurs socio-démographiques – les preuves sont insuffisantes. Il est probable que les difficultés d'individualisation de chaque

facteur au sein de ces facteurs composites soient une des explications possibles à l'absence de fiabilité des données et donc de preuves claires.

Pour l'ensemble des facteurs, une des limites importantes est la difficulté de généralisation des résultats en raison de la réalisation des études sur des populations délimitées géographiquement. En effet, la plupart des études ont été effectuées dans des pays développés d'Europe du Nord. Une autre limite est la variabilité des données liée en partie à l'hétérogénéité des définitions des facteurs de risque selon les études, mais aussi à l'absence d'identification des facteurs directement impliqués qui permettraient une analyse plus fine de l'influence de l'environnement dans l'étiologie de la schizophrénie. Ce problème concerne donc tout particulièrement les marqueurs de risque comme la migration, l'urbanité et la saisonnalité.

Un des intérêts majeurs de l'étude de l'environnement en tant que facteur de risque est de tenter de comprendre par quel mécanisme il produit un impact sur le développement de la maladie. L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer un mécanisme particulier par lequel ces facteurs agissent. Existe-t-il une voie d'action commune ou chaque facteur a-t-il sa voie propre ? Plusieurs hypothèses plutôt unicistes ont été avancées : l'hypothèse neurodéveloppementale surtout associée aux facteurs ayant une action précoce (in utero et périnatale) qui entraîneraient des modifications pendant la période de développement cérébral (infections, hypoxie, carence...) et l'hypothèse dopaminergique qui serait liée à un stress chronique dont plusieurs facteurs pourraient être à l'origine (rejet social et discrimination, traumatismes, milieu urbain...). Récemment, un nouveau modèle de la schizophrénie conçue comme un trouble de l'adaptation du « cerveau social » au cours de périodes à risque a été décrit en lien avec ces hypothèses [40].

À ce stade des recherches, pour la plupart des facteurs analysés, on ne peut conclure à un lien causal direct avec la schizophrénie. Pour un certain nombre de ces facteurs, des hypothèses alternatives ont même été avancées : la causalité inverse (ex. : des traits prémorbides des futurs sujets schizophrènes pourraient expliquer une moins bonne hygiène associée à un risque accru pour certaines infections, l'hypothèse de la migration sélective ou de l'automédication au cannabis, etc.) ; l'intervention d'un tiers facteur qui serait l'agent causal commun responsable d'une association (ex. : des malformations d'origine génétique augmentent le risque de schizophrénie et de complications obstétricales) ou l'agent intermédiaire (ex. : les traumatismes infantiles augmentent le risque de consommation de produits toxiques et c'est cette consommation qui est à l'origine d'une augmentation du risque pour la schizophrénie).

De plus, ces différents facteurs étiopathogéniques interagissent entre eux de façon complexe avec plusieurs niveaux d'interactions : il existe des interactions de l'environnement populationnel avec les caractéristiques individuelles et des interactions entre les caractéristiques individuelles d'un même individu, elles peuvent être de type environnement-environnement ou gènes-environnement avec une modulation entre ces facteurs. Les difficultés d'identification des facteurs eux-mêmes

entraînent a fortiori une connaissance très approximative de ces interactions.

Dans ce contexte, des efforts sont nécessaires pour démembrer les facteurs composites et identifier les facteurs de risque associés aux marqueurs, standardiser les instruments et les méthodologies de recueil des données, étudier les différents facteurs dans des contextes variés, améliorer les modèles d'analyse statistique des interactions entre facteurs d'environnement et entre gènes et environnement.

Une meilleure connaissance de ces facteurs et une compréhension plus approfondie de leurs mécanismes sous-jacents pourraient conduire à l'identification de populations à risque. Des mesures de santé publique et de prévention pourraient alors être envisagées concernant ces populations.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:2312–4.
- [2] March D, Hatch SL, Morgan C, et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev* 2008;30:84–100.
- [3] Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, et al. Schizophrenia and the city: a review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res* 2010;116(1):75–89.
- [4] Krabbendam L, Van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31(4):795–9.
- [5] Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(11):1039–46.
- [6] Torrey EF, Rawlings R, Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. *Schizophr Res* 2000;46(1):17–23.
- [7] Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O, et al. Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr Res* 2004;66(1):83–5.
- [8] Henquet C, Murray R, Linszen D, et al. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31(3):608–12.
- [9] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319–28.
- [10] Degenhardt L, Hall WD, Lynskey M, et al. Should burden of disease estimates include cannabis use as a risk factor for psychosis? *PLoS Med* 2009;6(9):e1000133.
- [11] Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117–27.
- [12] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325(7274):1212–3.
- [13] Luzi S, Morrison PD, Powell J, et al. What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? *Neurotox Res* 2008;14(2–3):105–12.
- [14] Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110–7.
- [15] Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2010;21:1–14.
- [16] Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):12–24.
- [17] Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, et al. Migration, ethnicity and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull* 2010;36(4):655–64.
- [18] Cantor-Graae E. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry* 2007;52(5):277–86.
- [19] Corcoran C, Perrin M, Harlap S, et al. Incidence of schizophrenia among second-generation immigrants in the Jerusalem perinatal cohort. *Schizophr Bull* 2009;35(3):596–602.
- [20] Weiser M, Werbeloff N, Vishna T, et al. Elaboration on immigration and risk for schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38(8):1113–9.
- [21] Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1080–92.
- [22] Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167(6):786–93.
- [23] Davies G, Welham J, Chant D, et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29(3):587–93.
- [24] McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999;35(3):237–42.
- [25] Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, et al. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res* 2004;48(1):1–11.
- [26] Messias E, Mourao C, Maia J. Season of birth and schizophrenia in Northeast Brazil: relationship to rainfall. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(11):870–3.
- [27] Tochigi M, Onai T, Narita K, et al. Seasonality of schizophrenia births in the Japanese population: increased winter births possibly confined to the north area. *Schizophr Res* 2005;75(2–3):433–8.
- [28] Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(8):774–80.
- [29] Susser ES, Schaefer CA, Brown AS, et al. The design of the prenatal determinants of schizophrenia study. *Schizophr Bull* 2000;26(2):257–73.
- [30] Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007;33(3):729–36.
- [31] Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry Jr CP, et al. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):767–73.
- [32] Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009;31(11):706–15 [Review].
- [33] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010;167(3):261–80.
- [34] Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GB, et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med* 2008;38(8):1083–94.
- [35] Van Os J, Driessen G, Gunther N, et al. Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia. Evidence for person-environment interaction. *Br J Psychiatry* 2000;176:243–8.

- [36] Zammit S, Lewis G, Dalman C, et al. Examining interactions between risk factors for psychosis. *Br J Psychiatry* 2010;197(3):207–11.
- [37] Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, et al. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophr Bull* 2008;34(3):568–79.
- [38] Schürhoff F, Laguerre A, Fisher H, et al. Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia but not bipolar pedigrees. *Psychol Med* 2009;39:365–70.
- [39] Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma-a critical review. *Schizophr Bull* 2007;33(1):3–10.
- [40] Van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468(7321):203–12.

MÉMOIRE ORIGINAL

Schizophrénie et consentement à la recherche biomédicale

Schizophrenia and informed consent to research

T. Fovet*, A. Amad, P. Thomas, R. Jardri

Pôle de psychiatrie, université Lille Nord-de-France, hôpital Fontan, CHRU de Lille, rue André-Verhaeghe, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 5 juin 2013 ; accepté le 5 décembre 2013

MOTS CLÉS

Consentement éclairé ;
Recherche biomédicale ;
Schizophrénie ;
MacCAT-CR ;
Nouvelles technologies

KEYWORDS

Informed consent;
Clinical research;
Schizophrenia;
MacCAT-CR;
New technologies

Résumé En recherche biomédicale, le recueil d'un consentement éclairé chez les sujets sains peut parfois s'avérer délicat. Cette question peut se complexifier de manière extrême, lorsque l'on s'intéresse aux patients souffrant de schizophrénie. Les échelles dédiées (MacCAT-CR notamment) mettent en évidence une diminution de la capacité à consentir des patients présentant une schizophrénie par rapport à la population générale. Cependant, ces patients constituent un groupe extrêmement hétérogène. Les patients dont l'insight est faible, de même que ceux manifestant des symptômes cognitifs marqués, semblent plus à risque de présenter une capacité à consentir diminuée, ceci en lien avec des difficultés de prise de décision. Il est possible de mettre en place un certain nombre de mesures afin d'augmenter la capacité à consentir des patients les plus vulnérables. Parmi elles, les stratégies s'appuyant sur les nouvelles technologies de la communication et de l'information semblent particulièrement prometteuses. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'exploiter, au mieux, ces techniques. Enfin, le soutien des associations de famille et d'utilisateurs, telles que l'UNAFAM, est fondamental pour faciliter la participation des patients à la recherche dans les meilleures conditions.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Summary

Context. – Informed consent to research remains a complex issue, while sometimes staying difficult to obtain, even in the general population. This problem may be maximized with patients suffering from schizophrenia.

Objective. – This paper summarizes available data in the literature about informed consent for research involving patients suffering from schizophrenia.

Method. – Medline and Google Scholar searches were conducted using the following MESH terms: schizophrenia, informed consent and research.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : tfovet@hotmail.fr (T. Fovet).

Results. — Studies using dedicated standardized scales (e.g. MacCAT-CR) revealed a decrease in the capacity to consent of patients with schizophrenia when compared with healthy individuals. Keeping in mind that schizophrenia is an heterogeneous disorder, patients with the lowest insight as well as those with the most severe cognitive symptoms appeared more impaired in their capacity to consent. Such a poor capacity to understand and consent to trials was shown linked with alterations in decision-making. For these specific patients, interventions may be set up to increase their capacity to consent. Various strategies were proposed: enhanced consent forms, extended discussion, test/feedback method or multimedia interventions. Among them, interventions relying on communication and the growing field of information technologies (e.g. web-based tools) seem promising. Finally, associations grouping families and patients (like the French Association UNAFAM) may facilitate the involvement of patients in research programs with safer conditions.

Conclusion. — Patients suffering from schizophrenia appear able to consent to research programs when suitable interventions are proposed. Further studies are now needed to optimize and individualize such interventions.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Introduction

Le consentement éclairé est à la base de la démarche éthique en recherche biomédicale. En France, son recueil par un investigateur médecin, constitue une obligation légale. Malgré les efforts réalisés dans le recueil de consentement ces dernières années, de nombreuses études ont pu montrer que des interrogations persistent dans ce domaine [1–3]. En effet, les données actuelles en population générale, suggèrent qu'un grand nombre de participants aux protocoles de recherche comprennent mal l'information qui leur est délivrée avant le recueil de leur consentement, à savoir l'objectif de l'étude, ses risques et bénéfices, le principe de randomisation ou la possibilité de quitter l'étude à tout moment [4]. Ainsi, au cours d'essais thérapeutiques en oncologie, 70 % des participants n'avaient pas compris que l'efficacité du traitement évalué et dont ils allaient pouvoir bénéficier n'était pas encore démontrée [1]. Ces données ont suscité un intérêt croissant au sein de la communauté médicale pour la question du recueil d'un consentement éclairé. De ce fait, plusieurs travaux sont actuellement disponibles sur les méthodes d'évaluation de la capacité à consentir des participants (visant notamment à mettre en place une méthode standardisée d'évaluation de cette capacité [5–8]) ainsi que sur les stratégies d'amélioration de la compréhension des participants à la recherche [9,10].

Les difficultés à comprendre les enjeux collectifs et individuels des protocoles de recherche peuvent être majorées lorsque l'on s'intéresse à certains sous-groupes de sujets. Ainsi, le consentement chez les mineurs, chez les sujets souffrant d'un déficit intellectuel ou chez les individus présentant une pathologie psychiatrique [11] nécessite une vigilance supplémentaire. Dans cet article, nous nous sommes intéressés au consentement chez les sujets souffrant de pathologie mentale, en particulier ceux souffrant de schizophrénie.

La schizophrénie constitue une pathologie fréquente (0,5 à 0,7 % de la population [12]), chronique, au cours de laquelle des altérations de l'état de conscience peuvent survenir, entre autres durant les phases productives (avec hallucinations, interprétations délirantes, etc.).

L'étiopathogénie de la schizophrénie reste encore peu comprise et les moyens thérapeutiques disponibles à ce jour sont limités et essentiellement symptomatiques. De nombreux travaux sont donc actuellement menés afin de mieux comprendre l'origine de ces troubles [13] mais aussi développer des traitements innovants comme, par exemple, la stimulation magnétique transcrânienne [14]. Ces études, qu'elles soient génétiques, d'imagerie, ou qu'elles concernent des essais thérapeutiques, nécessitent, pour avoir une valeur scientifique reconnue, le recrutement d'individus répondant aux critères diagnostiques de la schizophrénie. Or le recrutement de ces sujets ne va pas sans soulever un grand nombre de questions éthiques, notamment en ce qui concerne la possible interruption des traitements, l'utilisation de placebo ou encore les compensations financières. Parmi ces interrogations, la question du consentement éclairé apparaît primordiale puisque les patients présentant une schizophrénie souffrent souvent de difficultés cognitives qui diminuent leur capacité à comprendre les informations nécessaires à un consentement véritablement éclairé [15].

Il apparaît donc logique de se demander s'il est possible de recueillir, en respectant les principes de l'éthique (notamment les principes d'autonomie, de bienfaisance, de non-malfaisance et de justice), le consentement éclairé des individus présentant une schizophrénie dans le cadre d'un protocole de recherche. Par ailleurs, en France, la loi autorise, dans les situations les plus préoccupantes, l'hospitalisation sous contrainte des patients jugés non aptes à prendre les décisions relatives aux soins qui leur sont nécessaires (loi n° 2011-803 du 5 juillet 2011). N'y a-t-il pas un paradoxe à demander un consentement dans le domaine de la recherche biomédicale à ces mêmes patients dont on a reconnu l'incapacité à consentir aux soins ? Une première solution à ce problème serait de limiter la recherche biomédicale aux patients souffrant de schizophrénie, stabilisés sous traitement. Mais dans ce cas, comment la recherche thérapeutique visant à mettre au point des traitements destinés à soulager les symptômes invalidants de la phase aiguë de la maladie (hallucinations, délires, etc.) pourrait-elle atteindre son objectif ?

Ce travail se propose de déterminer dans quelles mesures, une pathologie psychiatrique telle que la schizophrénie peut avoir des conséquences sur le libre arbitre du patient et altérer sa capacité à consentir à un protocole de recherche. Nous aborderons, dans un premier temps les aspects cliniques et les liens entre soin et recherche. Puis, nous tenterons de décrire brièvement les méthodes d'évaluation de la capacité à consentir avant de présenter les principaux résultats de la littérature chez les patients souffrant de schizophrénie. Enfin, nous traiterons des perspectives d'amélioration du recueil de consentement en recherche chez ces patients, et en particulier l'apport des nouvelles technologies.

Aspects cliniques : soin et recherche

Phase aiguë et consentement

La schizophrénie est une pathologie chronique. Même si les phases productives de la maladie sont souvent impressionnantes (incluant des hallucinations ou des interprétations délirantes), celles-ci constituent, en général, des épisodes aigus résolutifs. La mise en place d'un traitement adapté permet, dans la majorité des cas, une régression de la symptomatologie productive [42]. Même si les symptômes chroniques de la pathologie demandent parfois des précautions particulières dans le recueil de consentement, c'est donc au cours de cette phase aiguë que la problématique du consentement éclairé est la plus sensible. Le délire schizophrénique n'est en effet pas systématisé et se caractérise le plus souvent par une rupture avec la réalité et une inaccessibilité au raisonnement avec parfois illogisme et incohérence [16]. Or, les travaux de Grisso et Wirsching et al. montrent [17,18] que la capacité à consentir d'un sujet se définit justement par : « sa capacité à exprimer un choix, sa capacité à comprendre l'information délivrée, sa capacité à apprécier les conséquences de ses décisions sur la maladie et le traitement et sa capacité à délibérer ». Il semble donc légitime de se demander dans quelle mesure un sujet souffrant de schizophrénie et présentant un épisode aigu remplit les conditions d'accès à un consentement libre et éclairé à la recherche biomédicale, ceci d'autant que certains essais thérapeutiques ne sont parfois pas sans risque pour les participants.

Cette problématique s'avère centrale pour les protocoles de recherche visant à inclure des patients hospitalisés sous contrainte. Pour ces patients, d'une manière générale, on considère que les essais thérapeutiques ne font pas partie du protocole de soin pour lequel le patient est hospitalisé sans consentement. Compte tenu des risques potentiels de tels essais, comme l'inefficacité du traitement proposé ou une majoration des symptômes, l'inclusion de patients en soins à la demande d'un tiers ou en soins à la demande d'un représentant de l'état dans les essais thérapeutiques nous semble excessivement délicate.

Qu'en est-il des études en neurosciences n'impliquant pas d'intervention thérapeutique ? Il nous semble qu'elles peuvent être raisonnablement proposées à de tels patients, même en phase de décompensation aiguë, lorsque les risques encourus par les participants sont minimes. Il est important de rappeler que ces études n'entraînent pas de

modification de la prise en charge par ailleurs. Cependant, il demeure fondamental de veiller à la bonne compréhension des informations relatives au protocole par les sujets. Il faut notamment que le participant ait bien compris qu'il n'existe pas de bénéfice direct à participer à l'étude. Les objectifs de la recherche à laquelle il participe doivent également lui être clairement exposés.

Influence des protocoles de recherche sur la pathologie

Un autre aspect rarement abordé et pourtant crucial dans le domaine des liens entre soin et recherche est la question de l'influence des protocoles de recherche sur la pathologie. Du côté des soignants, il convient de se demander si la participation des sujets présentant une schizophrénie à des protocoles de recherche peut avoir une influence sur la pathologie elle-même. Les thèmes de persécution sont souvent un élément central dans le délire des sujets souffrant de schizophrénie. Ces délires sont également fréquemment centrés sur « l'organe cerveau ». Il semble donc légitime de poser la question d'un éventuel effet pathogène des protocoles de recherche, notamment en neurosciences, chez ces patients. Les données de la littérature sont, à notre connaissance, très peu nombreuses sur ce sujet.

D'après notre expérience, il est plutôt rare que la participation à des protocoles de recherche des patients souffrant de schizophrénie soit à l'origine d'une majoration de la symptomatologie délirante ou devienne le thème central du délire. En effet, les situations dans lesquelles une personne de l'équipe soignante devient l'objet principal du délire (notamment pour les délires de persécution) d'un patient surviennent, en général, lorsque des relations ambiguës, mal définies s'établissent entre le soignant et le patient. Or, le cadre juridique strict mis en place au cours des protocoles de recherche (avec formulaire de consentement éclairé notamment) est tel qu'une « distance » suffisante est, la plupart du temps, clairement instaurée entre le patient et le médecin investigateur. Ce cadre concret, bien délimité semble constituer un bon outil de prévention à de tels événements.

D'autres difficultés surviennent lorsque l'on s'intéresse à la terminologie employée pour décrire la pathologie dans les formulaires de consentement. En effet, le diagnostic rigoureux d'une schizophrénie selon les critères du DSM-5 ne peut être posé après un seul épisode aigu. Ce diagnostic nécessite, comme pour toute pathologie chronique, plusieurs périodes de décompensation. Lors de la phase d'inclusion des patients dans une étude, il convient donc de connaître le diagnostic établi pour chaque patient et de s'assurer que cette information lui a bien été fournie par son psychiatre référent. Ceci est indispensable afin de ne pas proposer à des patients pour lesquels le diagnostic de schizophrénie n'est pas clairement posé des études relatives à cette pathologie. Une telle annonce prématurée et non préparée peut non seulement être mal vécue par le patient mais également constituer une source d'incompréhension majeure entre le médecin et le patient, bouleversant l'alliance thérapeutique. Ceci est particulièrement important dans les études relatives aux facteurs de vulnérabilité et aux facteurs précipitants de la schizophrénie puisque ces études nécessitent souvent l'inclusion de patients après un ou deux épisodes

Tableau 1 Échelles d'évaluation de la capacité à consentir.

	MacCAT-CR	UBACC
Utilisation	Gold Standard	Dépistage
Passation	Entretien semi-structuré	Questionnaire de 10 items
Temps de passation	20 minutes	5 minutes
Cotateur	Entraîné	Pas de formation préalable

D'après [5,7].

de décompensation aiguë. Ces travaux occupent une place importante au sein des projets de recherche actuels, étant donné l'importance de l'hypothèse neurodéveloppementale dans l'étiopathogénie de la schizophrénie [13]. Il est crucial de prêter attention aux termes utilisés dans les formulaires de consentement afin de ne pas stigmatiser les individus présentant un terrain à risque de développer une schizophrénie.

Évaluation de la capacité à consentir

Le consentement éclairé des patients souffrant de schizophrénie participant à la recherche biomédicale est fondamental afin de ne pas :

- Inclure dans des protocoles de recherche, des patients prenant des risques inutiles mais également de ne pas ;
- Exclure des patients aptes et enthousiastes à participer, sous prétexte qu'ils souffrent d'une maladie mentale. Ceci constituerait un affront à la dignité et à l'autonomie de la personne et contribuerait à stigmatiser les patients présentant une schizophrénie.

C'est dans ce contexte que l'évaluation de la capacité à consentir prend tout son sens. De plus, certains protocoles peuvent poser des problèmes éthiques car ils comportent des risques non négligeables, et imposent une réelle capacité à consentir chez les sujets participant [19]. C'est notamment le cas des études avec utilisation de placebo, des études de provocation des symptômes, des études avec période d'interruption des traitements (le « wash-out » des études pharmacologiques) [20]. Il semble indispensable que l'information concernant les principes et méthodes de ce type d'études ait été bien comprise par le participant.

L'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour la question du consentement chez les sujets souffrant de schizophrénie a permis la mise en place de travaux visant à évaluer la capacité à consentir de ces patients [21]. Plusieurs instruments ont été spécifiquement développés pour évaluer la capacité à consentir des participants à la recherche (pour revue voir [5]). Les deux échelles les plus utilisées et leurs caractéristiques sont regroupées dans le Tableau 1.

Même si aucun consensus n'a été établi, la Mac Arthur Comprehension Assessment Tool Clinical Research Version (MacCAT-CR) semble s'affirmer comme le *gold standard* actuel [5,6]. Cette échelle d'hétéroévaluation vise à

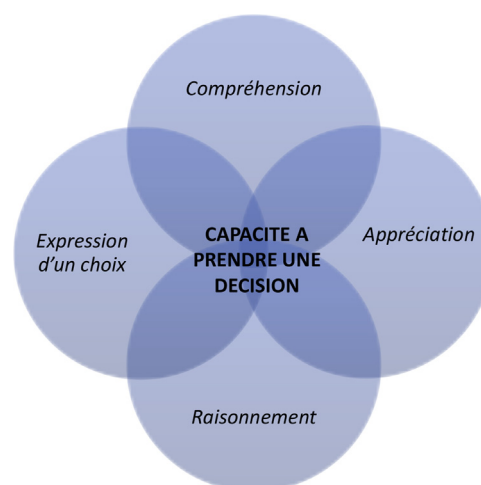


Figure 1 Les 4 dimensions des échelles permettant d'évaluer la capacité à consentir.

D'après [5,6].

évaluer les compétences en termes de prise de décision au cours d'un entretien semi-structuré d'une vingtaine de minutes. Pour cela, elle s'attache à mesurer quatre dimensions exposées dans la Fig. 1 [22]. Néanmoins, cet instrument reste complexe à utiliser systématiquement en pratique quotidienne et les scores doivent également être interprétés en fonction du contexte clinique [21].

Le University of California, San Diego, Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC) est un outil plus simple d'utilisation et qui permet de dépister les individus à risque, qui pourront ensuite bénéficier d'une évaluation plus complète de la capacité à consentir [7], au moyen d'une échelle telle que le MacCAT-CR par exemple. Compréhension (4 items), appréciation de l'information (5 items) et raisonnement (1 item) sont évalués.

Pourtant, malgré le développement de ces outils, un certain nombre d'interrogations persistent et devront faire l'objet de travaux à l'avenir : Quelle est la stabilité de cette mesure et quelles sont les variations dans le temps de cette capacité pour un individu donné ? Sur quels critères doit-on mesurer la capacité à consentir d'un individu ? Cette capacité doit-elle être réévaluée pendant les protocoles les plus longs ? Faut-il fixer un seuil pour déterminer capacité et incapacité à consentir ? Comment déterminer ce seuil [21] ?

La capacité à consentir chez les sujets souffrant de schizophrénie : principaux résultats de la littérature

Nous avons réalisé en mars 2013 une recherche bibliographique des études explorant la capacité à consentir chez les sujets souffrant de schizophrénie. Les publications, dont nous présentons une analyse qualitative, ont été recensées à partir de la base de données électronique PubMed grâce à une équation de recherche comprenant les termes Mesh (Medical Subject Headings) suivants : « schizophrenia », « informed consent », « research ».

Une population hétérogène

De nombreuses études d'éthique empirique ont utilisé la MacCAT-CR afin d'évaluer la capacité à consentir de sujets avec diagnostic de schizophrénie. Ces études ont confirmé que la capacité à consentir était, en moyenne, diminuée chez ces patients par rapport à la population générale. Par exemple, Kovnick et al. ont montré que les scores de compréhension, d'appréciation et de raisonnement de la MacCAT-CR étaient significativement plus faibles chez les sujets souffrant de schizophrénie (hospitalisés de façon chronique dans cette étude) par rapport aux sujets sains [23].

Cependant, le résultat principal de ces travaux reste la grande hétérogénéité de la capacité à consentir chez les patients souffrant de schizophrénie. En effet, celle-ci n'est pas altérée chez tous les patients et l'hétérogénéité de la symptomatologie retrouvée en pratique clinique (à l'origine d'un certain nombre de difficultés nosographiques) s'associe souvent à une grande variabilité de la capacité à consentir [24].

Grisso et al. [17] montrent d'ailleurs dans leur travail que 48 % des sujets souffrant de schizophrénie avaient une capacité de prise de décision normale. D'autres études utilisant une échelle différente (Wirshing et al. par exemple sur la base de l'« Informed Consent Survey » évaluant la capacité à comprendre et à retenir les informations d'un formulaire de consentement [18]) aboutissent à des conclusions similaires. Il existe donc, au sein des patients présentant une schizophrénie des sous-groupes de patients aptes à donner leur consentement après un travail d'information et d'explication de qualité [17]. Il semble donc inexact de considérer la schizophrénie comme synonyme d'une capacité à consentir diminuée.

La notion d'insight

Même si les caractéristiques de ce sous-groupe de patients n'ont pas été clairement identifiées, plusieurs pistes se dégagent. Parmi elles figure la notion d'insight [25]. L'insight peut être défini comme « la perception et la conscience des troubles » par le patient. Différentes études suggèrent qu'un manque d'insight est fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie [26]. Les travaux de Raffard et al. se sont récemment intéressés aux liens qu'entretenaient « insight » et capacité à consentir, et ont montré une forte corrélation positive entre ces deux dimensions [27].

Ceci ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes. En pratique, une absence totale d'insight, proche du déni, rend le recrutement du patient dans un protocole impossible. Au contraire, les patients ayant une certaine conscience de leur pathologie et du traitement qui leur est indispensable accepteront plus facilement de participer à la recherche, amenant à surreprésenter ce second sous-groupe dans les études. Est-il encore possible de généraliser les données à l'ensemble des sujets présentant une schizophrénie ?

Symptômes cognitifs

Étant donné la grande hétérogénéité de la capacité à consentir chez les patients souffrant de schizophrénie, il

convient de bien identifier les symptômes de la maladie associés à cette capacité diminuée à consentir [28]. Wirshing et al. ont montré qu'il existait une corrélation positive entre capacité à consentir diminuée et sévérité des symptômes de désorganisation conceptuelle mesurés par la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Il n'existe pas de corrélation avec les autres dimensions symptomatiques mesurées par cette échelle (i.e. hallucinations, idées inhabituelles, tendance à la suspicion, etc.). Ainsi, un score global élevé à la BPRS ne correspond en aucun cas à une capacité à consentir diminuée [18].

D'autres études se sont intéressées à cette question et confirment que c'est bien le déficit cognitif associé et non la sévérité des symptômes psychotiques, qui est corrélée à la capacité de prise de décision [28]. Les capacités d'attention, de mémoire de travail, de raisonnement abstrait et les fonctions exécutives seraient, en particulier, impliquées. L'accent est donc mis sur les troubles cognitifs retrouvés chez les patients souffrant de schizophrénie [23,29] et qui seraient à l'origine de difficultés dans le domaine de la prise de décision [30].

Motivations

Certains travaux se sont focalisés sur d'autres aspects du consentement à la recherche biomédicale chez les sujets souffrant de schizophrénie, tels que la motivation. Ainsi, Wirshing et al. ont pu montrer que 65 % des patients affirmaient participer pour leur bénéfice personnel ou pour des raisons altruistes, et 35 % disaient avoir participé suite à la suggestion d'autres personnes [18].

En résumé, les sujets souffrant de schizophrénie, en dehors des épisodes aigus, semblent tout à fait aptes à comprendre les protocoles de recherche et à y consentir. Cependant, le groupe constitué par ces patients reste hétérogène. Les facteurs cognitifs sont à identifier en premier lieu comme des freins potentiels à la bonne compréhension des enjeux et des objectifs de la participation du sujet à une recherche.

Améliorer la capacité à consentir

Dans ce contexte, de nombreuses études dans le champ de l'éthique empirique ont testé des méthodes d'amélioration de la capacité à consentir afin de développer des moyens spécifiques et adaptés chez les individus les plus exposés.

Pour Appelbaum et al. [6], le consentement devrait être considéré comme un processus dynamique qui peut être modifié. Il nous signale que « de nombreux efforts devraient être faits pour informer les sujets avant de conclure que ceux-ci ne peuvent pas comprendre ». En effet, on peut se demander si les difficultés relatives au consentement éclairé chez les sujets présentant une schizophrénie ne proviennent pas plus des procédures de consentement que des symptômes et des caractéristiques des patients. Dans cette optique, de nombreux auteurs cherchent à savoir si le consentement éclairé constitue un processus « modifiable » et un certain nombre de publications s'intéressent aux méthodes d'amélioration de la capacité à consentir au cours des protocoles de recherche. Plusieurs méthodes font

l'objet de recherche actuellement et sont présentées dans l'Encadré 1 [31].

Encadré 1 Recommandations destinées à améliorer le recueil du consentement chez les patients souffrant de schizophrénie.

- simplifier le formulaire de consentement ;
- expliquer les points importants ;
- répéter les points importants ;
- favoriser l'utilisation des nouvelles technologies de la communication et de l'information pour délivrer l'information ;
- faire appel aux associations type UNAFAM afin de favoriser une bonne communication entre l'investigateur, le patient et son entourage.

La simplification du formulaire de consentement

La diminution de la longueur du texte, l'utilisation de graphiques, une mise en forme améliorée, la suppression de termes techniques peuvent être utilisées pour simplifier le formulaire de consentement. Cependant, ces procédures ne semblent pas suffisantes pour améliorer de façon significative la capacité à consentir des sujets [29,32]. Les essais ayant montré une amélioration de la compréhension par l'utilisation de cette méthode sont des études menées chez les sujets sains, qui restent peu réalistes car elles utilisent uniquement le formulaire de consentement comme source d'information [33]. Elles excluent, toute conversation avec l'investigateur, augmentant largement le bénéfice des mesures de simplification du formulaire [31].

Entretien développé avec les investigateurs

Même si les études s'intéressant à cette intervention apportent un faible niveau de preuve (essais non randomisés, petits échantillons, etc.), il apparaît que le contact humain est efficace pour améliorer la compréhension des sujets participants lorsqu'ils ne présentent pas de pathologie psychiatrique [31,34]. Certes, cette méthode n'assure pas une compréhension parfaite du sujet mais elle oblige celui-ci à s'investir activement dans le « processus » du consentement éclairé, lui permettant de poser des questions ou de demander des informations complémentaires. Le recueil de consentement ne se résume plus, alors, à la lecture du formulaire et à sa signature, il constitue un véritable dialogue. L'extension de ces explorations à des populations de sujets souffrant de schizophrénie semble nécessaire pour déterminer comment doit être menée cette discussion afin d'augmenter la compréhension des sujets [31].

Dans ce cadre, pourrait également être envisagée l'utilisation de directives anticipées. Les directives anticipées sont un ensemble d'instructions écrites, rédigées à l'avance par une personne consciente, pour le cas où elle serait dans l'incapacité d'exprimer sa volonté. Elles

peuvent être utilisées en psychiatrie pour la prise en charge de patients présentant une schizophrénie [35]. Leur objectif est de permettre au patient d'exprimer par avance ses volontés concernant la prise en charge future (personne de confiance, traitement médicamenteux, etc.). Bien que ceci n'ait, à l'heure actuelle, fait l'objet d'aucune étude, on peut s'interroger sur la possibilité d'envisager la question d'une participation à la recherche pendant un épisode aigu, au cours d'un entretien mené en l'absence de toute symptomatologie délirante ou dissociative. Cependant, ces directives anticipées posent un certain nombre d'interrogations éthiques : à quel moment les recueillir ? Qui peut aider le patient à les rédiger ? À quel intervalle de temps doivent-elles être revues [34] ? Ces questions, sensibles pour la prise en charge thérapeutique, peuvent s'avérer problématiques pour le consentement à des protocoles de recherche, au cours desquels le participant doit pouvoir retirer son consentement à tout moment.

L'apprentissage par la répétition

Il s'agit de l'une des toutes premières techniques d'amélioration de la compréhension décrites [36]. Wirsching et al. ont montré que l'apprentissage par la répétition permettait d'améliorer la compréhension des sujets souffrant de schizophrénie mais aussi la rétention de l'information [18]. Ils ont utilisé la procédure suivante : après que l'information ait été délivrée au sujet, un certain nombre de questions lui sont posées à propos du protocole. En cas de réponse erronée à une ou plusieurs de ces questions, l'information concernant celles-ci est redonnée au sujet, ceci jusqu'à ce que le patient réponde bien à tout le questionnaire. Dans cette étude, 55% des sujets ont eu besoin d'un deuxième essai pour répondre correctement au questionnaire ; 37% des sujets ont eu besoin d'un troisième essai (voire plus). Wirsching et al. montrent que, sept jours plus tard, les patients répondent beaucoup mieux au questionnaire que lors de leur premier essai. Les auteurs concluent, sur cette base, qu'une majorité de patients présentant une schizophrénie « sont capables de comprendre et de retenir les éléments importants pour un consentement éclairé ». D'autres études aboutissent à des résultats similaires et montrent que la majorité des participants souffrant de schizophrénie a besoin de deux ou trois répétitions du questionnaire avant d'y répondre correctement [9,32].

Cependant, cette méthode reste discutable puisque le même questionnaire est administré à plusieurs reprises au sujet. Les auteurs de ces études considèrent que le score obtenu par celui-ci reflète sa compréhension, mais il apparaît difficile de distinguer de meilleures performances dues à une véritable compréhension de celles liées à un simple effet d'apprentissage « par cœur » [31]. De manière générale, ces travaux semblent tout de même montrer que la capacité à consentir constitue un processus modifiable, notamment la dimension de compréhension qui peut largement être améliorée lorsque des outils adaptés sont utilisés.

L'apport des associations : réflexions de l'Union nationale des amis et familles de malades psychiques (UNAFAM)

L'amélioration des méthodes de recueil de consentement peut également s'appuyer sur des associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé. En effet, en France, le rôle de ces associations ne se limite pas à la présence obligatoire de deux de leurs représentants au sein des comités de protection des personnes (CPP). L'Union nationale des amis et familles de malades psychiques (UNAFAM) a, par exemple, établi une « Charte pour la participation des familles aux recherches en psychiatrie et santé mentale » qui s'attache à assurer une protection suffisante au patient et à ses aidants au cours de la participation de celui-ci à un protocole de recherche en psychiatrie ou en santé mentale, ceci dans un domaine d'application large comprenant toute recherche. Cette charte s'articule autour de quatre grandes thématiques : la relation entre l'investigateur et le médecin traitant, les modalités de suivi du cours de la recherche, l'information due au patient et à ses aidants, la formation que doivent recevoir les expérimentateurs participant à une étude.

Afin de faciliter la participation des patients à la recherche dans de bonnes conditions, la section départementale de l'UNAFAM du lieu où se déroule le protocole peut désigner une « personne référente » pour assister le patient et ses aidants dans leurs rapports avec l'investigateur. Cette personne a mission de mettre en œuvre la Charte avec le promoteur et/ou l'investigateur, de s'assurer de la conformité à celle-ci des conditions de participation à l'essai proposé et de veiller de façon générale à son application. Elle doit également prendre contact avec le CPP local. Ces mesures ont pour objectif une bonne coordination entre le sujet participant à la recherche, la famille et les aidants, l'équipe soignante, les associations et les investigateurs, pour une recherche respectant les droits de chacun.

L'apport des nouvelles technologies

Il s'agit sans doute des perspectives les plus prometteuses pour améliorer la capacité à consentir des patients souffrant de schizophrénie. Les nouvelles technologies font l'objet d'un intérêt grandissant dans le champ de la recherche. Le domaine de l'éthique empirique n'échappe pas à la règle et plusieurs études se sont intéressées à l'apport des supports multimédia (vidéo, présentation informatique, etc.) pour améliorer l'information lors du recueil de consentement [10]. En population générale, ces publications obtiennent des résultats encore décevants [31,37].

Néanmoins, en ce qui concerne les sujets souffrant de schizophrénie, les résultats semblent plus encourageants. Par exemple, l'utilisation d'un DVD pour délivrer l'information s'est révélée en mesure d'améliorer la compréhension et d'augmenter la capacité à consentir des sujets [38]. Dunn et al. ont également montré une amélioration significative de la compréhension lorsqu'une présentation informatique était utilisée pour l'information des sujets. Il semble que de telles méthodes permettent d'améliorer la rétention de l'information [39].

Récemment, des procédures d'information basées sur des interfaces informatiques type « web-media » avec vidéos, images, graphiques ont été proposées, et obtiennent des résultats préliminaires prometteurs [40]. Ces techniques pourraient compenser les déficits cognitifs de certains patients et optimiser ainsi leur capacité à consentir. Elles permettent, en effet l'individualisation de la méthode d'information et du recueil de consentement [21] mais aussi la participation active du sujet à ces procédures. Grâce aux nouvelles technologies de l'information, il est également possible de mettre en valeur et d'insister sur certaines informations importantes comme la possibilité de quitter l'étude à tout moment. Ainsi, le contenu et les modalités de délivrance de l'information peuvent être adaptés au participant.

Ces méthodes peuvent paraître difficiles à mettre en place et coûteuses en termes de temps et d'argent pour les investigateurs. Pourtant, outre les considérations éthiques, elles ont montré leur intérêt pour le recrutement des patients. Dans le champ de la schizophrénie, Roberts et al. ont constaté que les mesures de protection mises en place pour les patients lors du recueil de consentement étaient vécues comme protectrices par les sujets et que la plupart de ces mesures augmentaient l'enthousiasme des patients à participer à la recherche [41]. Dans une revue de Flory et al., aucune intervention pour augmenter le consentement ne diminuait significativement la satisfaction et la participation des patients [31]. Loin de constituer un obstacle au recrutement des participants, ces interventions pourraient donc, au contraire, le faciliter.

Limites

Pour finir, bien que certaines de ces méthodes semblent prometteuses, il est important d'en rappeler ici les principales limites. Tout d'abord, la plupart des études explorant ces interventions excluent les individus les plus sévèrement touchés par la schizophrénie, limitant la généralisation de leurs conclusions. Ensuite, un grand nombre de ces travaux faisaient référence à des essais « hypothétiques ». Le caractère virtuel des essais utilisés pour valider ces stratégies diminue considérablement la part émotionnelle entrant en compte lors du recueil de consentement pour un protocole réel [31].

Conclusion

La problématique du consentement éclairé chez les sujets souffrant de schizophrénie constitue une voie de recherche encore jeune. À ce moment de la réflexion, il apparaît qu'une grande partie des sujets souffrant de schizophrénie sont aptes à consentir, à condition de mettre en place des mesures appropriées à cette population. Un certain consensus, en ce sens, se dessine à partir des différents travaux réalisés dans le domaine. Des mesures simples permettent d'améliorer la capacité à consentir des sujets souffrant de schizophrénie et les perspectives apportées par les nouvelles technologies apparaissent prometteuses. Celles-ci restent actuellement l'objet de nombreuses études, avec l'objectif, peut-être idéal d'un paradigme de recueil de consentement chez ces sujets. Cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour clarifier quelles mesures doivent être

privilegiées en fonction du type d'étude et de sujets. Le recueil du consentement chez les patients souffrant de schizophrénie peut par ailleurs encore se complexifier, lorsque le patient bénéficie d'une mesure de protection (tutelle, curatelle), s'il est mineur ou bien encore lorsqu'il s'agit d'une situation d'urgence.

Au total, ces découvertes sont encourageantes mais nous rappellent également qu'il est du devoir de l'investigateur de s'assurer que le participant a bien compris les principes et les conséquences de sa participation à la recherche. Une bonne communication entre le participant et l'investigateur constitue l'une des clés de ce succès.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Joffe S, Cook EF, Cleary PD, et al. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9295):1772–7.
- [2] Daugherty CK, Banik DM, Janish L, et al. Quantitative analysis of ethical issues in phase I trials: a survey interview of 144 advanced cancer patients. *IRB* 2000;22(3):6–14.
- [3] Van Stuijvenberg M, Suur MH, de Vos S, et al. Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis Child* 1998;79(2):120–5.
- [4] Falagas ME, Korbila IP, Giannopoulou KP, et al. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009;198(3):420–35.
- [5] Dunn LB, Nowrangi MA, Palmer BW, et al. Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. *Am J Psychiatry* 2006;163(8):1323–34.
- [6] Appelbaum PS, Grisso T [cité 18 avril 2013] MacCAT-CR: MacArthur competence assessment tool for clinical research; 2001. Disponible sur : <http://www.ismn.doctoronly.co.il/wp-content/uploads/2013/02/MacCAT-CR-complete-Hebrew-3-2-13-1.pdf>
- [7] Jeste DV, Palmer BW, Appelbaum PS, et al. A new brief instrument for assessing decisional capacity for clinical research. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(8):966–74.
- [8] Duron E, Boulay M, Vidal JS, et al. Capacity to consent to biomedical research's evaluation among older cognitively impaired patients. A study to validate the university of California brief assessment of capacity to consent questionnaire in French among older cognitively impaired patients. *J Nutr Health Aging* 2013;17(4):385–9.
- [9] Dunn LB, Jeste DV. Enhancing informed consent for research and treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(6):595–607.
- [10] Palmer BW, Lanouette NM, Jeste DV. Effectiveness of multimedia aids to enhance comprehension of research consent information: a systematic review. *IRB* 2012;34(6):1–15.
- [11] Bouaziz N, Boussion S, Benadhira R, et al. L'éthique de la recherche en psychiatrie adulte. *Ann Med Psychol* 2011;169(6):367–72.
- [12] Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2(5):e141.
- [13] Piper M, Beneyto M, Burne THJ, et al. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35(3):571–84.
- [14] Demeulemeester M, Amad A, Bubrovsky M, et al. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry* 2012;71(6):e15–6.
- [15] Grenouilloux A. Existe-t-il une éthique particulière à la psychiatrie? *Ethique Sante* 2012;9(4):170–5.
- [16] Amad A, Bubrovsky M, Maitre E, et al. La schizophrénie chez l'adulte. Pathologies schizophréniques. Médecine Sciences Publications; 2012.
- [17] Grisso T, Appelbaum PS. Comparison of standards for assessing patients' capacities to make treatment decisions. *Am J Psychiatry* 1995;152(7):1033–7.
- [18] Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, et al. Informed consent: assessment of comprehension. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1508–11.
- [19] Melamed Y, Doron A, Stein-Reisner O, et al. Ethical and scientific perspectives of placebo-controlled trials in schizophrenia. *J Clin Med Res* 2009;1(3):132–6.
- [20] Wade J, Donovan JL, Lane JA, et al. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the «black box» of informed consent appointments in randomised controlled trials. *Soc Sci Med* 2009;68(11):2018–28.
- [21] Dunn LB. Capacity to consent to research in schizophrenia: the expanding evidence base. *Behav Sci Law* 2006;24(4):431–45.
- [22] Eyler LT, Jeste DV. Enhancing the informed consent process: a conceptual overview. *Behav Sci Law* 2006;24(4):553–68.
- [23] Kovnick JA, Appelbaum PS, Hoge SK, et al. Competence to consent to research among long-stay inpatients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003;54(9):1247–52.
- [24] Jeste DV, Depp CA, Palmer BW. Magnitude of impairment in decisional capacity in people with schizophrenia compared to normal subjects: an overview. *Schizophr Bull* 2006;32(1):121–8.
- [25] Schmitt A, Lefebvre N, Chéreau I, et al. Insight et observance dans la schizophrénie. *Ann Med Psychol* 2006;164(2):154–8.
- [26] Capdevielle D, Raffard S, Bayard S, et al. Insight et capacité à consentir au soin et à la recherche : étude exploratoire et points de vue éthiques. *Ann Med Psychol* 2011;169(7):438–40.
- [27] Raffard S, Fond G, Brittner M, et al. Cognitive insight as an indicator of competence to consent to treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;144(1–3):118–21.
- [28] Palmer BW, Savla GN. The association of specific neuropsychological deficits with capacity to consent to research or treatment. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13(6):1047–59.
- [29] Carpenter Jr WT, Gold JM, Lahti AC, et al. Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):533–8.
- [30] Kaup AR, Dunn LB, Saks ER, et al. Decisional capacity to consent to research in schizophrenia: an examination of errors. *IRB* 2011;33(4):1–9.
- [31] Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292(13):1593–601.
- [32] Stiles PG, Poythress NG, Hall A, et al. Improving understanding of research consent disclosures among persons with mental illness. *Psychiatr Serv* 2001;52(6):780–5.
- [33] Dresden GM, Levitt MA. Modifying a standard industry clinical trial consent form improves patient information retention as part of the informed consent process. *Acad Emerg Med* 2001;8(3):246–52.
- [34] Benson PR, Roth LH, Appelbaum PS, et al. Information disclosure, subject understanding, and informed consent in psychiatric research. *Law Hum Behav* 1988;12(4):455–75.
- [35] Maitre E, Debien C, Nicaise P, et al. Les directives anticipées en psychiatrie : revue de la littérature qualitative,

- état des lieux et perspectives. *L'Encéphale* 2013;39(4): 244–51.
- [36] Taub HA, Kline GE, Baker MT. The elderly and informed consent: effects of vocabulary level and corrected feedback. *Exp Aging Res* 1981;7(2):137–46.
- [37] Ryan RE, Pictor MJ, McLaughlin KJ, et al. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003717.
- [38] Jeste DV, Palmer BW, Golshan S, et al. Multimedia consent for research in people with schizophrenia and normal subjects: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2009;35(4):719–29.
- [39] Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, et al. Improving understanding of research consent in middle-aged and elderly patients with psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):142–50.
- [40] Harmell AL, Palmer BW, Jeste DV. Preliminary study of a web-based tool for enhancing the informed consent process in schizophrenia research. *Schizophr Res* 2012;141(2–3): 247–50.
- [41] Roberts LW, Hammond KAG, Warner TD, et al. Influence of ethical safeguards on research participation: comparison of perspectives of people with schizophrenia and psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2309–11.
- [42] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951–62.

Voyage et troubles psychotiques : clinique et recommandations pratiques

Charles Vermersch, Pierre Alexis Geoffroy, Thomas Fovet, Pierre Thomas, Ali Amad

CHRU de Lille, université Lille Nord-de-France, pôle de psychiatrie, 59000 Lille, France

Correspondance :

Ali Amad, CHRU de Lille, unité d'hospitalisation spécialement aménagée (UHSA),
avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.
ali.amad@outlook.com

Disponible sur internet le :

■ Key points

Travel and psychotic disorders: Clinical aspects and practical recommendations

Psychotic disorders are frequent among travelers (10 to 20% of medical evacuations).

The travel is a concentrate of stressors.

Psychotic disorders are not a contraindication to travel.

Special precautions should be taken for patients with psychotic disorders wishing to travel.

These precautions could apply to patients at risk of transition to a psychotic disorder.

■ Points essentiels

La prévalence des troubles psychotiques chez les voyageurs est importante (10 à 20 % des causes de rapatriement sanitaire). Le voyage est un concentré de facteurs de stress pouvant rendre le voyageur vulnérable aux troubles psychotiques. Les troubles psychotiques ne constituent pas une contre-indication au voyage.

Des précautions spécifiques sont à prendre pour les patients souffrant de troubles psychotiques et souhaitant voyager. Elles peuvent également s'appliquer aux sujets à risque de transition vers un trouble psychotique constitué (schizophrénie ou trouble bipolaire).

Le voyage constitue un véritable événement de vie, et peut entretenir, à ce titre, des liens étroits avec la psychopathologie. Quelle que soit sa motivation (migration, tourisme...), un individu peut être qualifié de « voyageur » durant la période au cours de laquelle il est confronté à l'ailleurs. Cette confrontation constitue une expérience psychique potentiellement déstabilisante qui peut laisser émerger une symptomatologie psychiatrique.

Les pathologies psychiatriques survenant dans le cadre d'un voyage à l'étranger sont fréquentes. En 1992, les urgences psychiatriques représentaient entre 15 et 20 % des causes de

rapatriement sanitaire [1]. Aujourd'hui, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elles constituent l'un des trois grands motifs d'évacuation médicale par voie aérienne, avec les traumatismes et les maladies cardiovasculaires [2]. Il existe peu de données concernant le diagnostic précis des patients rapatriés pour des troubles psychiatriques mais dans la moitié des cas, il s'agirait de troubles psychotiques [3]. Toutefois, la fréquence des autres pathologies psychiatriques des voyageurs est difficile à estimer car certains troubles, jugés moins invalidants (trouble de l'adaptation, attaques de panique, etc.), ne font pas nécessairement l'objet d'un rapatriement sanitaire.

La surreprésentation des troubles psychotiques a également pu être mise en évidence au sein d'un groupe particulier de voyageurs : les migrants. Pour l'Organisation des Nations unies (ONU), est considérée comme migrant toute personne qui vit de façon temporaire ou permanente dans un pays dans lequel elle n'est pas née et qui a acquis d'importants liens sociaux avec ce pays. La surreprésentation des troubles psychotiques chez les migrants est une donnée bien connue de la littérature et a récemment été mise en évidence en France [4]. Au niveau clinique, les troubles psychotiques se caractérisent par une rupture du rapport à la réalité avec la présence de syndromes délirants, d'hallucinations, de troubles du cours de la pensée et du comportement. Ils regroupent de nombreuses entités nosographiques et peuvent se rencontrer dans différentes maladies comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire [5]. Le voyage pathologique est le représentant le plus connu des liens entre troubles psychotiques et voyage. Ce terme, introduit dès 1914 par Briand, Morel et Livet, désigne un symptôme survenant dans le cadre d'un trouble psychotique préexistant. L'activité délirante est alors le déclencheur de la mise en mouvement. Le sujet voyage pour fuir ses persécuteurs, accomplir une mission, retrouver l'objet d'amour érotomane ou encore obtenir un titre [6,7]. Cependant, la situation clinique la plus fréquente correspond aux troubles psychotiques survenant secondairement au voyage, on parle alors de voyage pathogène. Dans cette mise au point, nous décrivons la clinique du voyage pathogène, ce qui nous permettra de l'intégrer dans les classifications internationales, de discuter de ses liens avec le modèle de stress et finalement de proposer des recommandations pratiques pour les sujets souhaitant voyager et leurs médecins traitants.

Voyage pathogène : description clinique

En ce qui concerne le voyage pathogène, plusieurs syndromes, souvent en lien avec la destination, ont été décrits. Ils sont parfois regroupés sous le terme de « syndromes du voyageur ». Certains lieux semblent plus propices à la survenue de symptômes psychotiques chez le voyageur, notamment ceux chargés de symbolisme (Paris, Jérusalem, etc.). En effet, le voyage et sa destination répondent à un projet, une attente du sujet : motif touristique (ex. Paris), motif religieux (ex. Jérusalem), motif artistique, etc. Quelle que soit la motivation du voyageur, une distance entre l'imaginaire du sujet et la réalité peut s'avérer une expérience psychique potentiellement déstabilisante.

Le syndrome de Jérusalem

À Jérusalem, les trésors architecturaux d'une grande valeur symbolique et historique attirent chaque année de nombreux pèlerins et touristes. Parmi cette foule, un petit nombre de voyageurs (100 personnes par an) sont victimes du syndrome de Jérusalem, un état psychotique aigu à thématique religieuse. La visite de la ville serait l'évènement déclencheur. La forme

dite « pure » du syndrome concerne des sujets sans antécédent de trouble psychiatrique, et survient en dehors de toute consommation de toxiques ou de stress majeur. Le sujet se vêt d'une longue tige blanche, ressent le besoin de chanter, de crier des psaumes et des versets de la Bible. Il se rend donc en direction des lieux saints et, une fois sur place, commence à parler à la foule. Il prononce le plus souvent un sermon confus et irréaliste [8].

Le syndrome de Stendhal

Des manifestations psychopathologiques inattendues sont observées chez des touristes lors de la visite de la ville de Florence. En 1990, en référence aux écrits de Stendhal, le Dr Magherini, psychiatre à l'hôpital Santa Maria Nuova de Florence, a nommé cet état d'extase intense accompagné d'une forte charge émotionnelle au contact d'une œuvre d'art le « syndrome de Stendhal ». Environ deux-tiers des patients décrits ont un état psychotique aigu avec des troubles du cours de la pensée, des modifications de la perception (hallucinations) et des sentiments de persécution [9].

Le syndrome de Paris

Il a été décrit principalement chez les voyageurs japonais. Ainsi, Paris est la seule ville européenne, avec Florence, offrant une assistance spécialisée aux japonais dans leur propre langue. Pour Ota, Paris est la ville où l'on rencontre le plus la maladie mentale chez les japonais à l'extérieur du Japon. Ces patients ont classiquement des syndromes délirants à thème mystique, érotomane ou persécutif [10].

Autres syndromes

D'autres syndromes associés à des destinations spécifiques ont été décrits comme le « syndrome de Genève » où des voyageurs délirants persécutés peuvent se rendre afin de contacter des organisations internationales comme l'ONU ou l'OMS [11] ou encore des syndromes liés à des lieux de pèlerinage comme La Mecque, Saint-Jacques-de-Compostelle et les lieux sacrés de l'Inde [2].

Tableaux cliniques

Les premières descriptions de ces syndromes spécifiques faisaient souvent état de voyageurs sans aucun antécédent psychiatrique et d'un rétablissement très rapide lors du rapatriement vers le pays d'origine [12]. Cependant, l'étude approfondie de ces différents syndromes fait émerger une certaine hétérogénéité au sein de ces entités cliniques et les syndromes des voyageurs regroupent en fait plusieurs sous-groupes cliniques. Par exemple, le syndrome de Jérusalem peut survenir chez des sujets indemnes de tout antécédent psychiatrique ou chez des patients atteints de schizophrénie parfois parfaitement équilibrés avant le voyage [8].

Ainsi, les troubles psychotiques aigus associés au voyage pathogène correspondent à plusieurs tableaux cliniques définis

par les classifications internationales. Pour la Classification internationale des maladies (CIM 10), il s'agit notamment des troubles psychotiques aigus et transitoires marqués par l'apparition brutale (≤ 2 semaines) de symptômes psychotiques durant moins d'un mois suite à un facteur de stress. Ce concept est voisin de l'entité française de bouffée délirante aiguë (BDA). Pour le DSM 5, il s'agit d'entités très proches dénommées trouble psychotique bref et trouble schizophréniforme [13]. Dans les deux classifications, l'épisode psychotique aigu associé au voyage peut aussi correspondre à l'épisode psychotique inaugural ou à la décompensation d'une schizophrénie ou d'un trouble bipolaire. Les liens sont étroits entre ces pathologies chroniques et les troubles psychotiques aigus, puisque plus de la moitié d'entre eux évolueront vers une schizophrénie ou un trouble bipolaire [14].

En pratique, trois possibilités sont alors à distinguer pour les troubles psychotiques au cours ou suite à un voyage : les troubles aigus régressant rapidement, la décompensation chez un patient stabilisé mais ayant des antécédents de troubles psychotiques et l'épisode inaugural d'une schizophrénie ou d'un trouble bipolaire. Ce dernier cas concerne notamment les sujets ayant une vulnérabilité, appelés sujets à ultra-haut risque (noté UHR) de transition vers une schizophrénie ou un trouble bipolaire. De façon intéressante, le concept d'UHR a permis de développer de nombreuses recherches sur les interventions spécifiques voire les traitements pouvant être instaurés en phase prodromique afin d'éviter la transition vers un état psychotique caractérisé [15]. Les caractéristiques des sujets pouvant bénéficier d'une prévention spécifique dans la préparation d'un voyage sont résumées dans l'encadré 1. Le principal facteur pouvant entraîner la survenue des différents troubles psychotiques décrits ici est le stress. Celui-ci peut être défini comme l'ensemble des réactions d'un organisme soumis à des pressions, agressions ou contraintes (appelées « facteurs de stress »), de la part de son environnement [16]. Les liens entre facteurs de stress psychosociaux et décompensations psychotiques sont bien connus. Qu'il soit à but hédonique, didactique, initiatique ou tout simplement de fuite d'une quotidienneté intolérable, le voyage reste porteur d'altérité. Il implique obligatoirement une confrontation à d'autres personnes, d'autres rythmes, d'autres cultures, d'autres conditions climatiques, etc. Ainsi, quel que soit son motif, le voyage peut se concevoir comme un « concentré de facteurs de stress ».

Voyage pathogène : modèle de stress et facteurs étiopathogéniques

Le modèle de stress

Le stress peut avoir pour conséquence de déclencher un trouble psychotique aigu [17], de favoriser une décompensation psychotique chez un patient stabilisé, d'aggraver les

ENCADRÉ 1

Caractéristiques des sujets pouvant bénéficier d'une prévention spécifique dans la préparation d'un voyage

- Sujet à ultra-haut risque de transition psychotique :
 - sujet âgé entre 14 et 30 ans et,
 - demandant une aide et,
 - ayant des symptômes positifs atténués ;ou
 - symptômes psychotiques gênants pendant une courte période ;
 - ou
 - antécédents familiaux de troubles psychotiques et,
 - altération récente du fonctionnement.
-
- Sujet avec antécédents de troubles psychotiques aigus.
 - Patient souffrant de troubles psychotiques stabilisé.

Adapté de [15].

symptômes psychotiques chez un patient ayant des symptômes résiduels [18,19] ou encore être un facteur précipitant de l'entrée dans une schizophrénie ou un trouble bipolaire [20].

En effet, selon le modèle de vulnérabilité au stress de la schizophrénie [16,21], chaque personne possède un degré de vulnérabilité qui lui est propre, dépendant notamment de facteurs génétiques. Ces derniers interagissent avec des facteurs environnementaux pour aboutir au développement de la maladie. Plusieurs facteurs environnementaux ont été associés au développement des troubles psychotiques comme la consommation de cannabis, les complications obstétricales, l'urbanisation et la migration. Des modèles similaires ont pu être décrits dans le trouble bipolaire et rendent compte d'une voie commune de vulnérabilité au stress [22,23]. Le seuil critique, pour le développement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire, varie donc pour chaque individu et dépend des niveaux de vulnérabilité et de stress vécus. Pour les personnes ayant des niveaux de vulnérabilité élevés, un stress relativement minime serait suffisant pour dépasser le seuil critique menant à la psychopathologie.

Les liens entre décompensations psychotiques et facteurs de stress s'appuient également sur des données neurobiologiques. En effet, le stress (événements de vie, traumatismes, expériences discriminatoires, etc.) entraîne une sécrétion de glucocorticoïdes (hormones du stress) par l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénérergique (axe du stress) responsable d'un relargage de dopamine au niveau de la voie mésolimbique associé à une exacerbation des symptômes psychotiques [24].

Le voyage : un concentré de facteurs de stress

Au cours d'un voyage, de nombreux facteurs de stress peuvent favoriser les décompensations psychotiques.

Perturbation du cycle veille-sommeil

Le voyage international, le plus souvent par voie aérienne, soumet le sujet au franchissement rapide de plusieurs fuseaux horaires, aboutissant à une perturbation de ses rythmes circadiens. Les manifestations cliniques consécutives, regroupées sous le terme de syndrome du *jet lag*, associent dans la grande majorité des cas des symptômes mineurs dont une asthénie importante, des troubles du sommeil et de la concentration. Mais il n'est pas rare que le décalage horaire puisse provoquer de véritables troubles psychiatriques. Le *jet lag*, de par ses liens avec les rythmes biologiques et le manque de sommeil qui en résulte, semble favoriser les décompensations psychotiques [25]. De plus, son association avec les épisodes thymiques, et surtout le trouble bipolaire, est bien établie [26]. Bien que la corrélation entre décalage horaire et première décompensation psychotique soit davantage discutée, une étude récente relate deux cas de trouble psychotique aigu transitoire secondaires à un syndrome du *jet lag* chez des sujets indemnes de tout antécédent psychiatrique [27].

Les troubles du sommeil, indépendamment du syndrome du *jet lag*, pourraient constituer un facteur pathogène à part entière. En effet, troubles du sommeil et troubles psychotiques sont étroitement associés et, d'après une étude récente, l'insomnie pourrait prédire un risque élevé de décompensation psychotique aiguë [28]. Ceci n'est pas étonnant puisque la privation de sommeil était aussi bien connue comme étant un facteur de risque de décompensation maniaque avec ou sans caractéristique psychotique [26]. Lors d'un voyage, ces troubles du sommeil sont exacerbés par de multiples facteurs comme l'environnement non familier et anxiogène, l'hébergement parfois difficile, l'absence de confort, les nuisances sonores et visuelles, l'altitude, la latitude, le climat et l'inhabitude à voyager.

Différences socioculturelles

Quelle que soit sa motivation, le voyageur, en s'éloignant de son cadre de vie habituel, s'expose à une nouvelle culture et se retrouve inondé de nouveaux stimuli environnementaux comme la langue, la nourriture, le fonctionnement social, les croyances, etc. Les capacités attentionnelles des voyageurs sont donc particulièrement sollicitées et peuvent conduire à une hypervigilance et, dans certains cas, à une symptomatologie anxieuse, non rare chez le voyageur. Généralement, les individus s'adaptent et récupèrent rapidement. Cependant, une minorité de voyageurs expriment une symptomatologie de nature psychotique. En effet, cette dissonance culturelle augmente la mobilisation de conduites adaptatives, ce qui peut précipiter un épisode psychopathologique chez les individus prédisposés [29,30]. De façon plus globale, l'hypervigilance est

un élément essentiel des modèles neurocognitifs des troubles psychotiques [31].

Température et climat

Une étude réalisée en Inde sur plus de 200 sujets, a mis en évidence une association entre les températures élevées des mois d'été et la fréquence des troubles psychotiques aigus. Plusieurs hypothèses explicatives ont été avancées comme des perturbations du rythme circadien (cf. *jet lag*), des modifications neuro-endocriniennes, l'activation de virus à certaines températures ou l'effet direct de la chaleur (hyperthermie) [32]. Il est intéressant de souligner qu'il est également bien démontré qu'il existe un pic d'épisodes maniaques en été et un pic d'épisodes dépressifs en hiver, et que le voyage peut être l'occasion d'un changement brutal de saison (lié au changement de latitude) [33]. L'hypothèse commune pourrait être également une hypersensibilité à la lumière vive, responsable de la suppression de la synthèse de mélatonine [34]. Plus généralement, la luminosité, la durée d'ensoleillement, l'humidité, la pression de l'air et autres modifications brutales des conditions climatiques liées au voyage sont autant de facteurs précipitants possibles de décompensation psychotique [35]. Des liens existent également entre la température corporelle et les troubles psychotiques. Ainsi, une atmosphère chaude et humide entraîne un risque d'hyperthermie. Les données actuelles semblent considérer l'antécédent de fièvre comme un corrélat biologique d'un trouble psychotique aigu. En effet, il existe une forte association entre un antécédent récent de fièvre et la survenue d'un épisode psychotique aigu [32,36]. La fièvre disparaissant avant l'apparition des symptômes psychotiques, la symptomatologie n'est pas imputable à une affection médicale générale concomitante. Toutefois, il est possible que la fièvre réactive un virus latent voire provoque une réponse auto-immune [32]. De plus, même si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés, l'hyperthermie peut également être secondaire à une infection (ex. : VIH, toxoplasmose), et représente un facteur de risque de transition vers un trouble psychotique [37].

Traitements médicamenteux

Le paludisme est une maladie fébrile d'importation fréquente nécessitant une prise en charge médicale urgente. Une chimio-prophylaxie est ainsi préconisée lors d'un voyage en zone endémique. De véritables troubles psychotiques aigus, généralement résolutifs après l'arrêt de la prise, sont rapportés concernant la chloroquine mais surtout avec la méfloquine (à dose prophylactique ou curative), l'un des antipaludéens les plus efficaces [38]. Des observations similaires sont décrites avec la ciprofloxacine (fluoroquinolone) ou le cotrimoxazole, utilisés dans le traitement de la fièvre typhoïde et des diarrhées infectieuses (shigellose, salmonellose) [39,40]. Pour les vaccinations, il n'existe pas, à notre connaissance, d'effets secondaires à type de troubles psychotiques.

Consommation de toxiques

La consommation de toxiques est un des facteurs étiologiques le plus fréquemment associé aux troubles psychotiques aigus [41]. Dans un pays étranger, le détachement culturel, la solitude, la disponibilité et le faible coût des produits facilitent la consommation de ces substances psychoactives à visée récréative [42]. Selon une étude récente, environ 37 % des jeunes Israéliens, en voyage pour une durée minimale d'un mois dans un pays tropical, ont consommé des drogues et principalement du cannabis. Ce pourcentage s'élève respectivement à 43,3 % et à 48,8 % pour les voyages en Asie du sud et en Inde [43]. Décalage horaire, dépaysement, chaleur, conditions climatiques locales et, dans un degré moindre, usage de traitements et de toxiques, tous ces facteurs peuvent être considérés comme quasiment indissociables des voyages internationaux. Chez des individus prédisposés, ces facteurs de stress aigus inhérents au voyage semblent avoir un rôle pathogène. Au total, le voyage pathogène peut donc résulter de l'interaction entre une prédisposition génétique (vulnérabilité) et l'exposition à une ou plusieurs de ces variables.

Recommandations pratiques

La description des différents facteurs de stress associés au voyage permet d'établir un certain nombre de conseils pratiques et recommandations. Ces conseils, synthétisés dans les encadrés 2 et 3, sont destinés aux sujets à risque ayant les caractéristiques décrites dans l'encadré 1.

Avant le départ : précautions à prendre et préparation du voyage

Les contre-indications psychiatriques au voyage sont rares. À l'exception d'une crise suicidaire non prise en charge ou d'un trouble psychotique aigu, la présence d'antécédents personnels ou d'une pathologie psychiatrique chronique avec traitement adapté ne constitue pas une contre-indication. Dans ces situations, une planification minutieuse du voyage par le patient et ses médecins traitants (médecin généraliste et psychiatre) apparaît toutefois indispensable.

La préparation d'un voyage, lors du suivi psychiatrique, est d'abord l'occasion de faire un point sur les connaissances de la maladie psychiatrique et de rappeler les conseils classiques pour éviter les rechutes ou, dans d'autres cas, la transition vers un trouble psychotique. Il s'agira notamment, dans la situation du voyage, de rappeler l'importance de l'observance thérapeutique et des règles hygiéno-diététiques classiques, notamment le respect des règles d'hygiène de sommeil et les risques liés à la consommation de toxiques. Il faudra également aborder la question de l'accompagnement qui apparaît indispensable en cas de difficultés survenant pendant le voyage. Il faudra s'assurer de la disponibilité en quantité suffisante, voire supérieure à la quantité théorique nécessaire (en cas de retour retardé), du traitement ainsi que du respect de la chaîne

ENCADRÉ 2

Avant le voyage : recommandations pratiques spécifiques pour les sujets à risque de troubles psychotiques aigus souhaitant voyager

- Carte vitale :
 - en Europe : carte européenne d'Assurance Maladie,
 - en dehors de l'Europe : conserver les factures pour remboursement ultérieur.
- Assurance rapatriement :
 - vérifier la prise en charge des pathologies psychiatriques (attention aux clauses excluant ces pathologies).
- Préparer le transport du traitement médicamenteux :
 - ordonnance avec DCI,
 - moyen de conservation adapté (éviter les gouttes et injectables) avec emballage et notice,
 - répartir le traitement entre bagage à main/valise en soute.
- Si traitement antipsychotique retard :
 - programmer l'injection avant le départ. Certains traitements peuvent être adaptés (avancer ou retarder l'injection retard de 7 jours par exemple).
- Prophylaxie antipaludéenne :
 - mefloquine contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de pathologie psychiatrique,
 - prudence avec la chloroquine (effets indésirables psychiatriques décrits),
 - demander l'avis du service des maladies infectieuses.
- En cas de décalage horaire important (plus de 3 fuseaux horaires) :
 - préparer un programme avec horaire de la prise du traitement médicamenteux pour chaque jour,
 - prévention du *jet lag*.
- Anticipation et préparation aux changements d'environnement culturel (langue, alimentation, fonctionnement social).
- Préparer le trajet en avion :
 - se préparer. Prévoir un traitement en cas d'anxiété massive.
- Programmer une consultation de retour.

du froid si nécessaire. De plus, pour éviter toute difficulté avec les services de douane, les médicaments devront être transportés avec leur ordonnance, emballage et notice. L'ordonnance du psychiatre doit préciser le médicament prescrit en

ENCADRÉ 3

Pendant le voyage : recommandations pratiques spécifiques pour les sujets à risque de troubles psychotiques aigus souhaitant voyager

- Traitements photosensibilisants = protection solaire optimale et totale :
 - antipsychotiques (notamment phénothiazines, chlorpromazine, clozapine), antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, millepertuis.
- Observance au traitement médicamenteux.
- Éviter les prises de toxiques.
- Respecter le cycle d'activité veille/sommeil et prévoir des temps de repos.
- Éviter l'isolement social.
- Avoir une bonne hygiène alimentaire (alimentation équilibrée, à heure régulière).
- Veiller à bien s'hydrater.
- Se protéger de la chaleur (moindre activité lors des « heures chaudes », climatisation...).

dénomination commune internationale (DCI) et la quantité de médicament nécessaire pour la durée totale du séjour. Les gouttes doivent être évitées au maximum, au profit des formes galéniques type comprimés ou gélules.

En cas de traitement antipsychotique injectable sous forme retard, il faudra s'efforcer, au mieux, de ne pas encombrer le voyageur avec un traitement injectable durant son séjour, le patient risquant de renoncer à ce traitement s'il est confronté à des difficultés pratiques. Ainsi, il pourra parfois être nécessaire d'avancer l'injection de quelques jours afin de la réaliser avant le départ. Ce type d'aménagement, s'il est rigoureusement planifié, permet d'éviter tout problème d'observance et a des effets de réassurance considérables pour le patient.

En cas de voyage en zone impaludée, quelques conseils et aménagements sont à prévoir pour le traitement prophylactique. La prescription de méfloquine étant contre-indiquée chez les patients à risque de décompensation psychotique, il faudra préférer des associations de traitement (ex. : atovaquone/proguanil en zone 3 de chloroquino-résistance) et au mieux demander l'avis du service des maladies infectieuses de la région.

Le médecin et le patient devront également se montrer vigilants quant au choix de la destination (disponibilité des thérapeutiques, offre de soin) et s'assurer de la protection sociale du voyageur (contrat d'assistance couvrant les troubles psychiatriques, assurance maladie). Pour les voyages en Europe, une carte européenne d'Assurance Maladie pourra

être demandée, auprès de la caisse d'assurance maladie au moins deux semaines avant le départ. Pour un voyage hors d'Europe, le patient peut garder ses factures pour un remboursement ultérieur.

Enfin, il est conseillé au futur voyageur d'emporter avec lui les coordonnées d'une structure de santé ou d'un médecin psychiatre ainsi qu'un dossier médical, au mieux en anglais, notifiant les traitements sous leurs DCI. L'adresse et les coordonnées de l'ambassade française dans le pays de destination pourront également être emportées et utilisées en cas de problème majeur comme la perte du traitement ou l'impossibilité de s'approvisionner dans le pays de destination (médicaments non disponibles, ordonnance perdue, barrière de la langue...).

Pendant le voyage

Les antipsychotiques peuvent être à l'origine de réactions de photosensibilisation dont la prévalence est estimée à 5 % (érythème plus ou moins important, prurit, éruptions), liées à l'exposition aux ultra-violets. Les mesures de prévention sont donc indispensables [44]. Il s'agit notamment d'éviter un ensoleillement prolongé et trop intense, d'utiliser des vêtements adaptés et une protection solaire très élevée (indice 50, renouveler l'application toutes les 2 h ou après la baignade). Lors du voyage, des adaptations thérapeutiques sont aussi à prévoir, notamment en cas de décalage horaire. Pour le traitement de fond, un programme de prise de traitement afin de maintenir l'intervalle de temps entre deux prises pourra être établi. Le patient peut ainsi décaler les prises habituelles d'1 à 2 heures (préférer avancer la prise que la retarder) afin de retrouver un horaire de prise normal dans le pays de destination. Les traitements anxiolytiques et hypnotiques éventuellement associés seront à adapter immédiatement avec les horaires de prise au pays de destination. Ces modifications devront être réalisées en sens inverse au retour du patient. La prévention du *jet lag* devra s'envisager pour tout voyage de moyenne durée. Pour un voyage vers l'ouest : il faudra retarder d'une à deux heures l'heure du coucher les jours précédents le vol, s'exposer à la lumière du soleil dans l'après-midi à l'arrivée, prendre de la caféine le matin et discuter l'adjonction d'un traitement par mélatonine (hormone naturelle du sommeil). Pour un voyage vers l'est, il faudra avancer progressivement d'une à deux heures le coucher avant le voyage, dormir dans l'avion la deuxième partie du voyage, s'exposer à la lumière du soleil le matin à l'arrivée et éventuellement porter des lunettes de soleil l'après-midi [45].

Prise en charge précoce d'un trouble psychotique aigu survenant au cours d'un voyage

La durée de psychose non traitée est un risque pronostique majeur et la précocité d'une intervention et d'une prise en charge globale en milieu hospitalier est essentielle [46,47]. La

première étape correspond donc au retour rapide dans le pays d'origine. Selon certains auteurs, le rapatriement sanitaire serait en lui-même déterminant dans le pronostic et aurait une fonction thérapeutique [12]. Ce dernier se déroule en plusieurs temps. Le premier, celui du signalement, correspond à l'appel du sujet ou plus souvent de son entourage à la compagnie d'assurance. Puis, se déroule l'étape de la régulation. Par le biais d'entretiens téléphoniques, le médecin régulateur évalue la situation (symptomatologie, qualité et souplesse de l'entourage, structures locales de soins, disponibilité des psychotropes). Sur la base des informations obtenues, le médecin régulateur prend la décision relative à la nécessité de soins à prodiguer sur place. Un tableau clinique délirant impose le plus souvent une hospitalisation. En cas d'impossibilité du fait d'une absence de structures adaptées, les soins immédiats consistent en des conseils thérapeutiques à distance. Contrairement à des troubles plus « légers », une décompensation psychotique aiguë justifie le plus souvent un rapatriement avec accompagnement médical. Une fois cette décision prise, un « médecin transporteur » se rend sur place. Préalablement à l'accompagnement du sujet dans son

pays d'origine, ce dernier doit évaluer le risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif, initier voire ajuster les prescriptions médicamenteuses, instaurer une relation thérapeutique avec le patient mais également gérer les démarches administratives. Après le rapatriement, la prise en charge correspond à une prise en charge classique de trouble psychotique en milieu spécialisé psychiatrique.

Conclusion

Un terrain à risque de développer des troubles psychotiques ou un trouble psychotique chronique stabilisé ne constituent pas une contre-indication au voyage. Cependant, pour que celui-ci conserve ses vertus d'apaisement, de rupture avec le quotidien et de découverte d'une autre culture, certaines précautions spécifiques sont à prendre, elles sont détaillées dans cette mise au point et résumées dans les encadrés 2 et 3. L'application de ces conseils pratiques nécessite une évaluation globale et un accompagnement des patients avant leur départ et à leur retour.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sauteraud A, Hajjar M. [Psychotic disorders. Higher incidence during travels in Asia]. Presse Med 1992;21:805-10.
- [2] Organisation mondiale de la santé. Voyages internationaux et santé. World Health Organization; 2010. <http://www.who.int/ith/en/> [accès le 12/08/2014].
- [3] Zittoun C, Recasens C, Dantchev N. Psychopathologie et voyage : les rapatriements sanitaires psychiatriques. Ann Med Psychol 1994;152:696-700.
- [4] Amad A, Guardia D, Salleron J, Thomas P, Roelandt J-L, Vaiva G. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: Results from the French Mental Health in General Population survey. Schizophr Res 2013;147:193-5.
- [5] Azorin J-M. Des troubles psychotiques aux troubles bipolaires. Encephale 2008;34:5127-9.
- [6] Caro F. Déplacement pathologique : historique et diagnostics différentiels. Inf Psychiatr 2006;82:405-14.
- [7] Hacking I. Les aliens voyageurs : how fugue became a medical entity. Hist Psychiatr 1996;7:425-49.
- [8] Bar-El Y, Durst R, Katz G, Zislin J, Strauss Z, Knobler HY. Jerusalem syndrome. BJP 2000;176:86-90.
- [9] Bamforth I. Stendhal's Syndrome. Br J Gen Pract 2010;60:945-6.
- [10] Ota H. Voyages et déplacements pathologiques des Japonais vers la France. Nervure 1988;1:12-6.
- [11] Eytan A, Favre S, Gex-Fabry M, Borras L, Ferrero F, Bertschy G. Pathological journeys or help seeking behavior: the case of travelers to Geneva, an international city. Open Psychiatry J 2007;1:26-30.
- [12] Flinn DE. Transient psychotic reactions during travel. Am J Psychiatry 1962;119:173-4.
- [13] American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [14] Castagnini A, Berrios GE. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009;259:433-43.
- [15] McGorry PD, Goldstone S. Prodromes psychotiques. In: Daléry J, d'Amato T, editors. Pathologies schizophréniques. Paris: Médecine Sciences; 2012. p. 96-110.
- [16] Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. Nature 2010;468:203-12.
- [17] Das SK, Malhotra S, Basu D, Malhotra R. Testing the stress-vulnerability hypothesis in ICD-10-diagnosed acute and transient psychotic disorders. Acta Psychiatr Scand 2001;104:56-8.
- [18] Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. Schizophr Bull 2003;29:671-92.
- [19] Collip D, Nicolson NA, Lardinois M, Lataster T, van Os J, Myin-Germeyns I et al. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. Psychol Med 2011;41:2305-15.
- [20] Aiello G, Horowitz M, Hepgul N, Pariante CM, Mondelli V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: A review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. Psychoneuroendocrinology 2012;37:1600-13.
- [21] Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977;86:103.
- [22] Brietzke E, Mansur RB, Soczynska J, Powell AM, McIntyre RS. A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;39:1-8.
- [23] Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012;39:371-5.
- [24] Winkel R, van, Stefanis NC, Myin-Germeyns I. Psychosocial stress and psychosis. a review

C Vermersch, PA Geoffroy, T Fovet, P Thomas, A Amad

- of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 2008;34:1095-105.
- [25] Katz G. Jet lag and psychotic disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:187-92.
- [26] McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry* 2013;74:242-9.
- [27] Katz G, Durst R, Barel YC, Knobler HY. De novo jet-lag psychosis. *Br J Psychiatry* 1999;174:558-9.
- [28] Vanelle J-M. Schizophrénie et rythmes circadiens. *Encephale* 2009;35:S80-3.
- [29] Guinness EA. Brief reactive psychosis and the major functional psychoses: descriptive case studies in Africa. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;24.
- [30] Azorin J-M, Kaladjian A, Fakra E. Les psychoses brèves. *Ann Med Psychol* 2004;162:247-54.
- [31] Morrison AP. The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behav Cogn Psychother* 2001;29:257-76.
- [32] Malhotra S, Varma VK, Misra AK, Das S, Wig NN, Santosh PJ. Onset of acute psychotic states in India: a study of sociodemographic, seasonal and biological factors. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:125-31.
- [33] Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Gard S et al. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int* 2013;30:1101-7.
- [34] Wang B, Chen D. Evidence for seasonal mania: a review. *J Psychiatr Pract* 2013;19:301-8.
- [35] Lee HC, Tsai SY, Lin HC. Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: a population-based study. *J Affect Disord* 2007;97:61-9.
- [36] Collins PY, Varma VK, Wig NN, Mojtabai R, Day R, Susser E. Fever and acute brief psychosis in urban and rural settings in north India. *Br J Psychiatry* 1999;174:520-4.
- [37] Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, Schurhoff F, Leboyer M, Etain B. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Front Biosci* 2013;E5:845-63.
- [38] Fuller SJ, Naraqi S, Gilessi G. Paranoid psychosis related to mefloquine antimalarial prophylaxis. *P N G Med J* 2002;45:219-21.
- [39] McCue JD, Zandt JR. Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med* 1991;90:528-9.
- [40] Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology* 1995;46:102-3.
- [41] Beny A, Paz A, Potasman I. Psychiatric problems in returning travelers: features and associations. *J Travel Med* 2001;8:243-6.
- [42] Potasman I, Beny A, Seligmann H. Neuropsychiatric problems in 2500 long-term young travelers to the tropics. *J Travel Med* 2000;7:5-9.
- [43] Paz A, Sadetzki S, Potasman I. High rates of substance abuse among long-term travelers to the tropics: an interventional study. *J Travel Med* 2004;11:75-81.
- [44] Bliss SA, Warnock JK. Psychiatric medications: adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2013;31:101-9.
- [45] Perrier E, Manen O. Chronopathologie des voyages aériens. *Rev Med Interne* 2011;32:S233-5.
- [46] Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785-804.
- [47] Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:136-44.

TROUBLES DE LA PERSONNALITE

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

MISE AU POINT

Personnalité normale et pathologique au cours du vieillissement : diagnostic, évolution, et prise en charge

Personality and personality disorders in the elderly: Diagnostic, course and management

A. Amad*, P.A. Geoffroy, G. Vaiva, P. Thomas

Pôle de psychiatrie, université Lille Nord de France, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

Reçu le 23 novembre 2011 ; accepté le 7 août 2012

MOTS CLÉS

Personnalité ;
Troubles de la
personnalité ;
Sujet âgé ;
Vieillesse ;
Prise en charge ;
Psychothérapie

Résumé La personnalité n'est pas figée et évolue tout au long de la vie y compris au cours du vieillissement. Les troubles de personnalité sont mal connus chez le sujet âgé alors que leur prévalence est estimée entre 10 et 20 % dans cette population. Les troubles de personnalité altèrent significativement la santé mentale, physique et la qualité de vie au cours du vieillissement. Un risque accru de dépression, de suicide, de démence et d'isolement social est retrouvé chez ces patients âgés. Les différences et évolutions par type de trouble de personnalité sont discutées dans cet article. La prise en charge des troubles de la personnalité chez le sujet âgé est complexe et s'explique en partie par la difficulté du diagnostic. Ainsi, il existe peu d'études concernant ce thème et aucune échelle spécifique aux troubles de personnalité du sujet âgé n'est validée. En clinique, l'étape clé du diagnostic doit s'appuyer sur l'analyse et le recueil précis des antécédents psychiatriques et des éléments biographiques du patient. L'aspect diagnostic des troubles de personnalité chez les personnes âgées s'intègre parfaitement dans la réflexion des futures classifications nosographiques et la place des approches catégorielles et dimensionnelles. Une approche mixte des troubles de personnalité utilisant l'apport de la recherche sur la personnalité tout en étant applicable à la pratique clinique courante nous semble à l'heure actuelle la plus intéressante pour l'évaluation et le suivi des personnes âgées. Différents types de prise en charge et de traitements existent. Le vieillissement de la population et l'intrication de la personnalité normale et pathologique avec les maladies mentales et physiques font que ce thème de recherche est amené à se développer et devrait permettre d'envisager des mesures de prévention et de traitements adaptées et spécifiques à cette population particulièrement fragile.

© L'Encéphale, Paris, 2012.

* Auteur correspondant. Service médico-psychologique régional d'Annoeullin, route de Carvin, 59112 Annoeullin, France.
Adresse e-mail : ali.amad@outlook.com (A. Amad).

KEYWORDS

Personality;
Personality disorders;
Elderly;
Treatment;
Psychotherapy;
Depression

Summary

Objective. – Little is known about personality and personality disorders in the elderly. This paper summarizes the literature in these fields.

Methods. – Articles were selected using a Medline and Google Scholar search. The keywords were personality, personality disorder, aging and elderly.

Results. – Personality is not fixed and can change across the life-time including in the elderly. Personality disorders are frequent with a prevalence estimated between 10 and 20%. These rates are essentially equivalent to that of younger groups. Clinical presentation of these disorders may change over time. Longitudinal observations generally support that the “immature” personality disorders (cluster B), show improvement over time, while the more “mature” (clusters A and C) are characterized by a more chronic course. Many patients with late onset schizophrenia or delusional disorder have a premorbid cluster A personality. Patients with cluster C personality are also stable, and exposed, like all other personality disorders, to depression. Studies suggest that personality disorders may attenuate, re-emerge or appear de novo according to the cluster and the social context. Diagnosing personality disorders in the elderly is a complex undertaking, largely because of the difficulty encountered in distinguishing functional impairments related to personality from those related to physiological and environmental aspects of aging. Tools for assessing personality disorders exist, but there is no ideal assessment instrument for geriatric personality disorders. Psychiatric history and biographical elements have to be collected accurately. Personality disorders may seriously complicate mental and physical health and quality of life. Indeed, a greater risk of depression, suicide, dementia and social isolation is shown in this population. Different types of caring and treatment exist including psychotherapy and pharmacotherapy. Pharmacological strategies should consider augmentation with psychotherapeutic strategies. Interventions should target the predominant presenting problems. Indeed, personality disordered elderly people are a heterogeneous group with frequent axis I comorbidities. Care should be taken on how to administer pharmacological treatment (risk of noncompliance or abuse), pharmacokinetics, pharmacodynamics and finally interaction with age-specific comorbidities. Psychotherapy has shown its effectiveness notably in the management of depression. In institutions, clinical identification of a personality disorder would inform and advise staff regarding the approach to be adopted, and also avoid negative countertransference, emphasizing the pathological aspect of the subject’s personality and his/her suffering.

Conclusion. – Future research should develop adapted and specific diagnosis tools (dimensional and categorical mixed approach), prevention and caring in the elder population. Those studies would be able to determine the link between normal and pathological personality, mortality, depression and dementia.

© L’Encéphale, Paris, 2012.

Introduction

La personnalité désigne ce qu’il y a de stable et unique dans le fonctionnement psychologique d’un individu, c’est ce qui rend le sujet reconnaissable. Dans la définition classique de Delay et Pichot, la personnalité résulte de l’intégration des composantes intellectuelles, pulsionnelles et émotionnelles du sujet [1]. La manière dont s’agencent ces composantes constitue les traits de personnalité et ainsi les modalités relationnelles, la façon de percevoir le monde et de penser l’environnement.

La personnalité normale est définie comme souple et adaptable à l’inverse de la personnalité pathologique (ou trouble de la personnalité) définie comme rigide, peu voire non adaptable, caractérisée par un style de vie, des attitudes et des comportements considérés comme pathologiques à l’origine de détresse psychologique et de souffrance [2,3].

Deux approches se distinguent dans l’étude de la personnalité (normale et pathologique): l’approche dimensionnelle et l’approche catégorielle. L’approche dimensionnelle s’attache à la description quantitative des

différentes dimensions qui constituent la personnalité. Les dimensions pathologiques de la personnalité sont considérées comme des variantes extrêmes des dimensions de la personnalité normale, et cette approche se résume par l’idée d’un continuum entre le normal et le pathologique. Ces dimensions peuvent ainsi être étudiées chez le sujet sain ou malade. L’approche catégorielle correspond à une vision médicale de la personnalité dite pathologique. Ainsi, le diagnostic de trouble de la personnalité est posé lorsqu’un certain nombre de critères sont présents chez un sujet et dépassent un seuil préétabli. Cette approche dérivée des travaux de Kurt Schneider est construite autour du concept de profils de personnalité rares par rapport à une normalité « statistique » [4].

Évolution de la personnalité normale au cours du vieillissement

Les nombreuses définitions de la personnalité insistent sur la stabilité de cette entité chez l’adulte et les travaux vont tous dans ce sens jusque dans les années 1990

Tableau 1 Synthèse des modifications dimensionnelles de personnalité au cours du vieillissement.

Dimension diminuant avec l'âge	Dimension augmentant avec l'âge
La vitalité sociale (une facette de l'extraversion)	Agréabilité
L'ouverture à l'expérience	Conscience Évitement du danger

[5–7]. Il était alors régulièrement démontré que la personnalité se construisait pendant l'enfance et l'adolescence jusqu'environ 30 ans où elle se stabilisait, les dimensions la sous-tendant étaient supposées stables. Des changements pouvaient apparaître par la suite mais étaient considérés comme mineurs et sans importance [8].

L'étude de la personnalité chez le sujet âgé est très récente [9]. Bien que l'on retrouve un des premiers travaux sur le sujet en 1978 dirigé par Bergmann [10], c'est à partir du milieu des années 1990 que des études longitudinales concernant l'évolution des dimensions de la personnalité ont commencé à observer régulièrement des modifications au cours de la vie des sujets. Ces modifications de personnalité étaient présentes non seulement après 30 ans mais aussi jusqu'à des âges avancés [11]. Une méta-analyse de Roberts et al. en 2006 analyse 92 études et ne permet alors plus de douter de modifications significatives de la personnalité au cours du vieillissement [12]. Cet article présente les principaux changements de dimension de la personnalité chez des personnes âgées sans trouble de personnalité. Les dimensions sont alors évaluées par différentes échelles à plusieurs moments de la vie. Il est démontré que certaines dimensions évoluent de manière plus ou moins présentes et importantes selon l'âge des sujets (Tableau 1).

Ainsi, l'étude de la personnalité chez le sujet âgé se révèle être essentielle. Elle permet d'interroger le concept de personnalité lui-même, notamment depuis la démonstration que la stabilité ne semble plus être une caractéristique immuable de la personnalité.

Évaluation et prévalence des troubles de personnalité chez les personnes âgées

Les classifications actuelles (CIM-10 [13] et DSM-IV [14]), définissent les personnalités pathologiques comme une déviation de l'expérience vécue et des conduites, avec des modalités durables et envahissantes, entraînant une souffrance cliniquement significative et dont les premières manifestations sont décelables au plus tard à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Ces caractéristiques s'associent à des manifestations cliniques particulières permettant de distinguer plusieurs sous-types, cliniquement distincts, comprenant des traits spécifiques dans un cadre défini [15]. Ainsi, dix types de troubles de la personnalité sont décrits (Tableau 2). Le DSM les regroupe dans des clusters (groupes de troubles de personnalité aux caractéristiques communes), à la différence de la CIM-10, mais la description des troubles est similaire entre les deux manuels.

Un diagnostic difficile

L'étude et la compréhension des troubles de personnalité chez les personnes âgées sont récentes. En effet, l'idée commune était que ces troubles s'amélioraient au cours de l'âge adulte [16,17]. Cependant, plusieurs études montrent la présence de troubles de personnalité chez les personnes âgées qui se révèlent au moment de décompensation de troubles de l'axe I, notamment en cas d'épisode dépressif majeur [18] ou de troubles anxieux [19]. Il est en effet intéressant de noter qu'au niveau clinique un épisode dépressif majeur peut se révéler suite à l'accentuation des traits de la personnalité prémorbide [20]. Le trouble de personnalité est également décrit comme un facteur de risque important de suicide chez les personnes âgées [21,22]. Cela confirme l'existence des troubles de personnalité chez les personnes âgées sous forme de continuum d'un trouble ayant évolué sur une vie ou alors sous forme d'une réémergence d'une personnalité pathologique stabilisée.

L'étude des troubles de personnalité chez les personnes âgées est difficile. En effet, ces difficultés diagnostiques sont liées à la complexité de cette entité et

Tableau 2 Les dix troubles de personnalité classés par cluster selon le DSM-IV-TR et leurs principales évolutions dans la population de sujets âgés.

Cluster	Caractéristique principale	Troubles de personnalité	Évolutions possibles chez le sujet âgé
A	« Psychotique »	Paranoïaque Schizoïde Schizotypique	Stabilité relative Décompensation délirante Isolement social Syndrome dépressif
B	« Flamboyante » ou « émotionnelle »	Antisociale (ou psychopathique) Borderline Hystérique (ou histrionique) Narcissique	Diminution de l'impulsivité Difficultés interpersonnelles persistantes Difficultés sociales Syndrome dépressif
C	« Anxieuse »	Évitante Dépendante Obsessionnelle compulsive	Stabilité relative Isolement social Syndrome dépressif

particulièrement chez le sujet âgé. Magoteaux et Bonnier soulignent l'importance des préjugés sociaux portant sur les personnes âgées qui peuvent biaiser l'évaluation d'une situation clinique [23]. En effet, ces auteurs relèvent quelques-uns de ces préjugés : les personnes âgées dépensent peu d'argent, n'ont pas de relations sexuelles, sont dépendantes et inactives, et enfin, présentent une humeur dépressive « normale ». Ces auteurs appellent ainsi les soignants à s'interroger sur leur perception de la vieillesse. Il est aussi difficile de faire la différence entre un déficit fonctionnel lié à la personnalité ou alors lié à l'âge. Par exemple, une dépendance acquise liée à l'âge ou la perte d'une fonction peut entraîner des modifications dans le comportement ou dans les relations sociales, ce qui peut altérer l'analyse sémiologique du clinicien. Ainsi, les sujets âgés présentant une limitation des interactions sociales par la perte du conjoint ou d'amis proches, ou par la diminution de la mobilité physique par exemple, peuvent remplir les critères d'un trouble de personnalité évitant ou schizoïde à tort. Un autre exemple : une méfiance accrue chez certaines personnes âgées peut s'expliquer en partie par une baisse de l'acuité visuelle, notamment dans l'obscurité. Les exemples sont nombreux. Toujours en lien avec les modifications de l'environnement lié à l'âge, les personnes âgées présentent moins d'occasions d'être impulsives, soumises à plus de stress potentiels avec l'établissement de leurs relations, la séparation avec les parents. ... L'utilisation du DSM-IV ou de la CIM-10 ne tient pas suffisamment compte des changements associés à l'âge, tels que l'impact des pathologies physiques associées, les troubles cognitifs ou l'adoption de nouveaux rôles sociaux.

Enfin, le diagnostic suppose un âge de début du trouble de la personnalité précoce et il est difficile d'obtenir une histoire de vie précise et fiable couvrant 40 ou 50 ans. De plus, les difficultés mnésiques de certains patients et donc la remémoration de certains comportements peuvent compliquer le recueil de l'anamnèse et la fiabilité du diagnostic [24].

Toutes ces difficultés expliquent qu'aucun outil d'évaluation psychométrique n'a encore été adapté chez la personne âgée [25]. Certains instruments ont été validés dans les années 1990 mais ne tiennent pas compte des biais et des difficultés cités [26]. La complexité du diagnostic et l'absence de critères spécifiques liés à l'âge expliquent la rareté des études sur ce thème [9,27].

Prévalence

Malgré ces difficultés, des études épidémiologiques des troubles de la personnalité chez les personnes âgées ont été réalisées avec un rappel des auteurs des limites évoquées ci-dessus. Dans les méta-analyses d'Abrams et Horowitz [28,29], les prévalences retrouvées sont comprises entre 10 et 20 %. Dans la première méta-analyse, les troubles les plus fréquents sont les personnalités obsessionnelles compulsives et les personnalités dépendantes ; tandis que la deuxième étude observe une fréquence plus élevée des personnalités paranoïaques et schizoïdes. Les auteurs justifient ces différences par le faible nombre d'études disponibles (une douzaine) et par l'hétérogénéité des moyens d'évaluation utilisés selon les études. En effet, les patients

hospitalisés étaient évalués grâce à des entretiens structurés, alors que pour les études en population générale les chercheurs avaient recours à des autoquestionnaires ne prenant pas en considération les troubles de l'axe I pouvant, selon eux, modifier le diagnostic. Ainsi, ces résultats, bien qu'intéressants, doivent être entourés de nombreuses précautions et devront être répliqués et confirmés par d'autres études.

Évolution des troubles de personnalité au cours du vieillissement

Personnalités du cluster A

Il existe très peu de données dans la littérature. La plupart des auteurs se basent sur leur expérience et expliquent que l'âge semble avoir peu d'effets sur les personnalités de ce cluster. Les complications classiques sont retrouvées comme l'isolement social, la décompensation délirante, le sentiment de persécution et bien sûr le syndrome dépressif [30]. Ces complications seraient plus visibles à un âge avancé car les contacts dits « intimes » notamment peuvent devenir inévitables avec le vieillissement (vie en institution par exemple) [25].

Personnalités du cluster B

Les personnalités appartenant au cluster B, connues comme des troubles de la maturité affective, semblent assez rares en gériatrie. Elles sont marquées par une durée plus longue des épisodes dépressifs et par des difficultés sociales importantes [31].

Personnalité psychopathique

Il est classiquement décrit un apaisement en milieu de vie. En effet, Hare montre une diminution de la symptomatologie « comportementale » dont l'impulsivité. À l'inverse, il observe que la symptomatologie affective, narcissique et les difficultés interpersonnelles sont stables dans le temps [32]. Avec l'âge, on note une tendance à la désocialisation, à l'abus ou à la dépendance de produits et à une possible évolution vers la clochardisation. Cependant, le développement de traits histrioniques dans certains cas permettrait d'établir un lien avec l'autre et de vivre en sa compagnie [30].

Trouble de personnalité *borderline* (TPB)

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études spécifiques de la population âgée. Les études de suivi décrivent des patients ayant au maximum 55 ans. Nous présenterons donc la tendance globale observée dans les études disponibles.

La littérature démontre un meilleur fonctionnement global avec l'âge malgré une vulnérabilité plus importante aux pertes majeures. Il semble que les pertes puissent révéler certains traits *borderline* après une période quiescente sans qu'il s'agisse de personnalité pathologique à proprement parler. Dans le cas de personnalité *borderline* confirmée, les pertes facilitent également diverses décompensations : peur de l'abandon intense, opposition envers les soignants,

majoration du nombre de demandes, développement de comportements hostiles, etc. [33].

Les études de suivi montrent toutes une diminution de l'impulsivité avec l'âge [34]. Ce qui est confirmé par l'étude de Zanarini et al. [35] sur dix ans qui montre également une diminution rapide des comportements liés à l'impulsivité (auto-mutilations, tentatives de suicide...). Ces deux études montrent une persistance des troubles de l'humeur (notamment la labilité émotionnelle et la dysphorie), et des symptômes liés aux relations interpersonnelles (peur de l'abandon, ne supportant pas la solitude). L'évolution de ces derniers symptômes semble controversée et des études observent une tendance à l'amélioration [36].

Selon certains auteurs, le développement récent de ce diagnostic doit encore être repensé pour pouvoir être utilisé au cours des différents âges de la vie des patients [37]. Pour Rosowsky et Gurian, repérer une symptomatologie liée au TPB pourrait être essentiel à la prise en charge de ces patients en maison de retraite ou en service de gériatrie. En effet, le TPB expliquerait dans de nombreux cas les refus alimentaires et la mise en échec plus ou moins active des prises en charge. Il s'agirait d'équivalents de comportements auto-agressifs ou auto-mutilatoires [38]. Cette symptomatologie peut également être liée à des problèmes de clivage au sein d'institutions et la labilité émotionnelle pourrait entraîner des comportements agressifs et conflictuels. Il apparaît donc important de repérer ce type de symptomatologie pour comprendre ces manifestations comme une expression symptomatique du TPB et de mieux repérer la souffrance des patients.

Personnalité histrionique

À nouveau, il existe peu d'études spécifiques dans le domaine portant sur le sujet âgé. On relève cependant qu'avec l'âge les patients avec personnalité histrionique semble réaménager leurs relations avec l'environnement par modification de l'image qu'ils ont d'eux-mêmes et par l'altération éventuelle de leur état de santé ou des conditions de vie habituelles. D'un point de vue clinique, la symptomatologie peut évoluer de façon très hétérogène allant de l'apaisement à la décompensation psychiatrique bruyante (passage à l'acte, décompensations dépressives, psychotiques, symptomatologie régressive), de nombreuses modalités symptomatiques entre ces deux extrêmes pouvant exister [39]. Les comportements de séduction peuvent évoluer vers des comportements d'hostilité et en réactions coléreuses. Les demandes du patient se concentrent souvent autour de plaintes somatiques (notamment sexuelles) avec un risque d'appauvrissement du discours centré autour de la plainte [40].

Personnalité narcissique

Il existe très peu de données à ce sujet. Selon Kernberg, les traits de personnalité narcissique s'apaiseraient et le traitement psychothérapeutique ne pourrait être efficace qu'à partir d'un certain âge, les sujets plus jeunes étant renforcés par la valorisation sociale de la « grandeur » [41]. Il s'agit également de patients à risque de développer un épisode dépressif majeur en cas de confrontation de façon brutale à une frustration ou à une perte ou à une décompensation

suite à des limitations physiques ou intellectuelles liées à l'âge [30].

Personnalités du cluster C

Il apparaît que les troubles de personnalités du cluster C sont les plus fréquents chez la personne âgée [28].

La personnalité évitante

Les quelques études dont nous disposons observent que ces personnes se retrouvent souvent célibataires, sans enfant, isolées et dans une grande solitude affective [30]. Les complications psychiatriques principales rapportées sont l'épisode dépressif majeur et les troubles anxieux. Il s'agit d'une population particulièrement à risque. En effet, il a été montré que les troubles de la personnalité étaient plus fréquents chez les patients qui présentent une dépression à début précoce par rapport à un début tardif (premier épisode après 65 ans), les troubles les plus fréquents sont les personnalités évitantes dans la population à dépression précoce, alors que les dépressions à début tardif ont une probabilité plus marquée d'évolution vers une démence [42].

Personnalité dépendante

Aucune étude prospective n'a été retrouvée et l'évolution au long cours de ce trouble est mal connue. On peut faire l'hypothèse des complications classiques des troubles de personnalité : dépression, troubles anxieux... Selon Clément, la vieillesse est la période la plus à risque de faire décompenser ce type de personnalité [30].

Personnalité obsessionnelle compulsive (POC)

Selon une étude de suivi de cohorte, il s'agit d'un des troubles de personnalité les plus stables dans le temps. Les critères les plus stables sont la rigidité, le perfectionnisme et l'incapacité à déléguer. Il n'existe cependant pas d'étude concernant spécifiquement les personnes âgées [43].

Pour conclure cette description de l'évolution des troubles de personnalité au cours du vieillissement, soulignons qu'il existe très peu d'études interrogeant le grand âge et que les études citées évoquent pour la plupart une tendance globale d'évolution des troubles de personnalité. Au total, il semble que les troubles de personnalité « immatures » ou « flamboyants » montrent une tendance à l'amélioration, un apaisement avec l'âge. Ce phénomène est probablement lié en partie à la diminution de l'impulsivité, malgré des difficultés interpersonnelles qui semblent toujours assez présentes. Les personnalités plus « matures », évitantes ou dépendantes, montrent une évolution plus chronique comme les personnalités du cluster A et sont apparemment plus stables dans le temps (Tableau 2). Enfin, les études semblent indiquer que les troubles de personnalité peuvent s'atténuer, s'accroître ou se présenter de novo selon le cluster et le contexte social.

Prise en charge des troubles de personnalité de la personne âgée

Une étape clé : le diagnostic

Comme nous l'avons montré, le diagnostic est une étape difficile et délicate. Il nous semble que l'étape clé de la démarche diagnostique est l'analyse et le recueil précis des antécédents psychiatriques et des éléments biographiques du patient. On peut s'aider au cours de cette étape de l'analyse d'éléments souvent informatifs, voire révélateurs, comme la gestion du stress lors d'événements de vie difficiles. Par exemple, le type de réaction du sujet et les conséquences après une perte ou un veuvage, mais aussi lors des réactions aux maladies.

Cette étape essentielle peut s'imaginer dans un cadre pluridisciplinaire comprenant des psychologues, des psychiatres, des travailleurs sociaux et des infirmiers. Cette approche permettrait de recueillir et de mettre en commun des informations biographiques, cliniques et sociales et d'évaluer le comportement du patient envers le médecin et les soignants, ses relations interpersonnelles, ce qui peut apporter des signes cliniques importants au point de vue sémiologique. La qualité de l'observation clinique des traits de personnalité permet d'améliorer la prise en charge du patient, et peut permettre une meilleure évaluation des risques et complications dont le suicide [44].

La question du diagnostic de trouble de la personnalité chez la personne âgée apparaît également tout à fait intéressante dans le cadre de la réflexion autour du futur DSM-V. En effet, mettre en évidence des modifications évolutives des troubles de personnalité, par exemple dans les études de suivi, pointe certains failles de l'approche catégorielle, la stabilité dans le temps faisant entièrement partie de la définition du trouble. Ainsi, de nombreux auteurs préfèrent décrire les personnalités pathologiques à l'aide de modèles dimensionnels jugés plus fiables et plus robustes que les modèles catégoriels [45]. Ces modèles permettraient également de diminuer le nombre de faux positifs et la tendance aux diagnostics multiples de troubles de personnalité chez un même patient [46].

Cependant, l'approche dimensionnelle « pure » semble très difficile à utiliser en pratique clinique. Dans une étude récente, des cliniciens (psychologues et psychiatres) devaient utiliser un système dimensionnel (*five-factor model*) pour décrire et prendre en charge des patients à travers des cas cliniques. Les résultats montrent qu'en pratique les modèles dimensionnels semblent trop ambigus, difficiles à appréhender, et ne permettaient pas une évaluation précise par les cliniciens par rapport avec l'approche catégorielle du DSM-IV [47]. Néanmoins, les modèles dimensionnels et catégoriels ne sont pas mutuellement exclusifs [48] et il existe des corrélations fortes entre ces deux types de modèles [49–52]. Ainsi, les futures classifications devraient évaluer à la fois des traits stables de personnalité et des processus dynamiques comme son évolution par âges et périodes de la vie [53]. Ces classifications devraient également être efficaces et pratiques pour être utilisées en clinique courante. Des modèles dits « mixtes », couplant l'approche catégorielle et dimensionnelle, applicables en clinique pour le DSM-V ont ainsi été proposés.

Pour Skodol et al., ces modèles devraient comprendre un type de trouble de personnalité (exemple : *borderline*), un niveau global de sévérité, des dimensions spécifiques (exemple : labilité émotionnelle, impulsivité) et un niveau global de fonctionnement (difficultés sévères) [54,55].

Prise en charge ambulatoire

Kean et al. proposent des pistes pour s'adapter aux spécificités de la personne âgée lors d'une prise en charge ambulatoire [56]. Ces auteurs proposent de réaliser l'évaluation initiale au domicile du patient, permettant ainsi d'évaluer les capacités à gérer le quotidien, de visualiser l'environnement dans lequel le patient vit et d'observer ses interactions avec ses proches et sa famille. Cette visite à domicile présente également un avantage en psychothérapie en permettant au thérapeute de voir les objets personnels du patient : les photos donneraient des indices sur les anciennes relations, les livres orienteraient vers les centres d'intérêt, etc. Ces observations permettent de fonder l'alliance thérapeutique avec le patient en tant qu'individu à part entière.

Prise en charge institutionnelle

Repérer les troubles de personnalité chez les sujets âgés en institution (maison de retraite, service de gériatrie, etc.) est aussi primordial. Ce repérage clinique, lors d'une activité de liaison par exemple, permet de traiter d'éventuelles décompensations (trouble anxieux, dépression, crise suicidaire), d'informer et de conseiller les équipes en ce qui concerne la démarche à adopter et aussi pour éviter des contre-transferts négatifs en soulignant l'aspect pathologique de la personnalité du sujet et sa souffrance [23].

Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux doivent être expliqués et adaptés à la personne âgée. Des précautions sont à prendre sur les modalités de prise du traitement (risque de non-observance ou d'abus selon les personnalités) et sur le respect des aspects pharmacocinétiques (diminution de l'absorption, de la fixation protéique), pharmacodynamiques (hypersensibilité aux psychotropes liée à une élimination plus lente et une métabolisation moins efficace) et enfin, d'interactions avec les comorbidités propres à l'âge [57].

Les traitements symptomatiques des comorbidités psychiatriques de l'axe I sont essentiels et indépendants du trouble de la personnalité. Ils sont classiquement représentés par les antipsychotiques atypiques en présence d'éléments psychotiques, de régulateurs de l'humeur en cas de troubles bipolaires et d'antidépresseurs en cas de dépression, ou d'une majoration de comportements agressifs [25,57].

Enfin, des traitements médicamenteux spécifiques de certains troubles de la personnalité existent mais il n'existe pas d'étude spécifique chez la personne âgée. Dans ce cadre de prescription, les risques d'effets secondaires, et d'interactions des traitements psychotropes doivent être

mis en balance avec la souffrance clinique et les bénéfices éventuels attendus en l'absence de comorbidité. Ainsi, les personnalités schizoïdes répondent favorablement à la prise de faibles doses d'antipsychotiques, les personnalités évitantes aux inhibiteurs de la monoamine oxydase, les personnalités obsessionnelles compulsives semblent sensibles à certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [58] et les personnalités borderline bénéficieraient de médicaments régulateurs de l'humeur ou antipsychotique à faible dose [59].

Traitement psychothérapeutique

La psychothérapie a montré son efficacité dans la prise en charge des troubles de personnalité chez l'adulte [60]. Les travaux sont rares chez la personne âgée, et les seules études sur le traitement psychothérapeutique dans les troubles de personnalité concernent en fait la prise en charge d'un épisode dépressif majeur présentant un trouble de personnalité, et ont montré leur efficacité concernant l'épisode dépressif [61]. La thérapie dialectique comportementale, initialement développée pour les patients présentant un TPB, a été adaptée pour la prise en charge de patients âgés présentant un épisode dépressif majeur associé à un trouble de personnalité [62]. Il n'existe pas, à notre connaissance d'étude sur la prise en charge du trouble de personnalité chez la personne âgée en tant que tel.

Il nous semble cependant indispensable de considérer la prise en charge psychothérapeutique dans une perspective de prise en charge d'une personnalité évolutive, en se dégageant ainsi de l'idée traditionnelle d'un diagnostic structurel non réversible. Par exemple, selon certains auteurs, le diagnostic catégoriel aurait peu d'intérêt en thérapeutique, la prise en charge étant plus liée au désir de changement du patient que du sous-type clinique de sa personnalité, et les traitements seraient symptomatiques [2]. Néanmoins, sans enfermer le patient dans un diagnostic et un fonctionnement, une approche mixte des troubles de personnalité permet de développer des outils psychothérapeutiques spécifiques comme la thérapie dialectique comportementale de Linehan. Par exemple, ces psychothérapies sont centrées sur le TPB et mêlent le diagnostic catégoriel et l'approche dimensionnelle pour un objectif de travail sur les quatre dimensions majeures de la personnalité borderline (troubles affectifs, difficultés interpersonnelles, impulsivité et troubles cognitifs) [63].

Conclusion

L'étude de la personnalité chez la personne âgée est essentielle à plusieurs égards. Elle permet en premier lieu de mieux définir et comprendre la notion complexe de personnalité grâce à une approche évolutive à travers les âges. Ainsi, l'étude de la personnalité d'un point de vue dynamique permet d'interroger sur le concept de personnalité lui-même. En effet, la personnalité normale est définie par sa stabilité et la personnalité pathologique par sa rigidité, deux termes évocateurs de la permanence. Ces aspects semblent néanmoins nuancés par les différents travaux

mettant en évidence des modifications de la personnalité normale ou pathologique avec l'âge.

Son étude est également intéressante au travers des liens que la personnalité et ses troubles entretiennent avec la santé mentale et physique du sujet. D'une part, les troubles de personnalité compliquent sérieusement l'évolution et le traitement de comorbidités psychiatriques. Ainsi, il apparaît que la vieillesse soit un terrain favorable à la décompensation de ces comorbidités et se complique notamment d'épisode dépressif majeur. Les liens avec la dépression sont les plus étudiés et les troubles de personnalité peuvent aggraver la symptomatologie d'un épisode dépressif majeur, prolonger sa durée et compliquer sa prise en charge. La relation médecin-malade pouvant être rendue compliquée par les difficultés interpersonnelles engendrées par la personnalité elle-même.

Les troubles de personnalité sont, d'autre part, impliqués dans la démence, la mortalité et la qualité de vie. Les travaux de Mroczek et al. ont ainsi montré que la dimension «névrosisme», qui correspond à une tendance au pessimisme, à la détresse et aux émotions désagréables telles que l'anxiété, la peur, la tristesse, prédominante dans les troubles de personnalité du cluster C, était significativement associée à une mortalité précoce chez les hommes âgés [64]. Par ailleurs, il semble exister des liens entre la personnalité et la démence suggérant l'implication de certaines dimensions de la personnalité dans le déclin cognitif et la démence [65,66].

La prévalence des troubles, leur difficulté diagnostique et le manque d'échelles adaptées, les liens entre personnalité, démence et troubles de l'axe I, sont autant de pistes de recherche cruciales à développer pour les patients âgés. Certaines de ces interrogations pourraient être résolues par le développement d'outils d'évaluation standardisés, validés et adaptés chez l'âge, combinant une approche dimensionnelle à l'approche catégorielle classique [25,46]. De futures études semblent donc nécessaires pour mieux appréhender les troubles de personnalité au cours du vieillissement. Le vieillissement de la population et les liens entre la personnalité et la démence font que ce thème de recherche est amené à se développer et devrait permettre d'envisager des mesures de prévention et de traitements adaptées à cette population spécifique et fragile.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Delay J, Pichot P. Abrégé de psychologie. 3^e éd. Paris: Éditions Masson; 1997.
- [2] Guelfi JD. Troubles de la personnalité. Introduction. In: Guelfi JD, Rouillon F, editors. Manuel de psychiatrie. Paris: Masson; 2007. p. 323–5.
- [3] Guelfi JD. La personnalité: théories et modèles généraux de description. In: Féline A, Guelfi JD, Hardy P, editors. Les troubles de la personnalité. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002. p. 3–17.
- [4] Schneider K. Clinical psychopathology. 5th ed. Oxford, England: Grune & Stratton; 1959 [Trans. by M.W. Hamilton].

- [5] Costa PT, McCrae RR. Longitudinal stability of adult personality. In: Hogan R, Johnson J, Briggs S, editors. *Handbook of personality psychology*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 269–92.
- [6] Costa PT, Herbst JH, McCrae RR, et al. Personality at mid-life: stability, intrinsic maturation, and response to life events. *Assessment* 2000;7(4):365–78.
- [7] Darcourt D. Vieillessement normal et vieillissement pathologique. *EMC* 2000;7 p [37-530-A-10].
- [8] McCrae RR, Costa PT. The stability of personality: observations and evaluations. *Curr Dir Psychol Sci* 1994;3(6):173–5.
- [9] Canuto A, Weber K. La personnalité et ses troubles. In: Gaillard M, Giannakopoulos P, editors. *Abrégé de psychiatrie de l'âge avancé*. Suisse: Médecine & Hygiène; 2010. p. 257–68.
- [10] Bergmann K. Neurosis and personality disorder in old age in studies in geriatric psychiatry. Chichester: John Wiley; 1978, p. 41–75.
- [11] Helson R, Kwan VSY, John OP, et al. The growing evidence for personality change in adulthood: findings from research with personality inventories. *J Res Pers* 2002;36(4):287–306.
- [12] Roberts BW, Walton KE, Viechtbauer W. Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Bull* 2006;132(1):1–25.
- [13] Organisation mondiale de la santé. CIM-10 classification internationale des troubles mentaux et du comportement. Paris: Masson; 1993.
- [14] American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : texte révisé*. 2^e éd. Paris: Masson; 2003.
- [15] Triboulet S, Shahidi M. *Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques*. Paris: Heures de France; 2005.
- [16] Coolidge FL, Segal DL, Pointer JC, et al. Personality disorders in older adult inpatients with chronic mental illness. *J Clin Geropsychol* 2000;6(1):63–72.
- [17] Kenan MM, Kendjelic EM, Molinari VA, et al. Age-related differences in the frequency of personality disorders among inpatient veterans. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(9):831–7.
- [18] Devanand DP. Comorbid psychiatric disorders in late life depression. *Biol Psychiatry* 2002;52(3):236–42.
- [19] Seivewright H, Tyrer P, Johnson T. Change in personality status in neurotic disorders. *Lancet* 2002;359(9325):2253–4.
- [20] Gallarda T, Llo H. Dépression et personnes âgées. *Encéphale* 2009;35(3):269–80.
- [21] Harwood D, Hawton K, Hope T, et al. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(2):155–65.
- [22] Ping Q. The impact of psychiatric illness on suicide: differences by diagnosis of disorders and by sex and age of subjects. *J Psychiatr Res* 2011;45(11):1445–52.
- [23] Magoteaux AL, Bonnavier JF. Distinguishing between personality disorders, stereotypes, and eccentricities in older adults. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009;47(7):19–24.
- [24] Canuto A. Les troubles de la personnalité chez le sujet âgé : une entité à découvrir. *Rev Med Suisse* 2002;60(2395):1161–3.
- [25] Abrams RC, Bromberg CE. Personality disorders in the elderly. *Psychiatric Ann* 2007;37(2):123–7.
- [26] Zweig RA. Personality disorder in older adults: assessment challenges and strategies. *Prof Psychol Res Pract* 2008;39(3):298–305.
- [27] Agronin ME, Maletta G. Personality disorders in late life. Understanding and overcoming the gap in research. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(1):4–18.
- [28] Abrams RC, Horowitz SV. Personality disorders after age 50: a meta-analysis. *J Pers Disord* 1996;10(3):271–81.
- [29] Abrams RC, Horowitz SV. Personality disorders after age 50: a meta-analytic review of the literature in personality disorders in older adults: emerging issues in diagnosis and treatment. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1999.
- [30] Clément JP. *Personnalité et troubles de la personnalité*. Psychiatrie de la personne âgée. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2010, p. 366–76.
- [31] Vine RG, Steingart AB. Personality disorder in the elderly depressed. *Can J Psychiatry* 1994;39(7):392–8.
- [32] Hare RD. Psychopathy: a clinical construct whose time has come. *Crim Justice Behav* 1996;23(1):25–54.
- [33] Trappler B, Backfield J. Clinical characteristics of older psychiatric inpatients with borderline personality disorder. *Psychiatr Q* 2001;72(1):29–40.
- [34] Stevenson J, Meares R, Comerford A. Diminished impulsivity in older patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):165–6.
- [35] Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, et al. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):929–35.
- [36] Paris J, Zweig-Frank H. A 27-year follow-up of patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 2001;42(6):482–7.
- [37] Hunt M. Borderline personality disorder across the lifespan. *J Women Aging* 2007;19(1–2):173–91.
- [38] Rosowsky E, Gurian B. Borderline personality disorder in late life. *Int Psychogeriatr* 1991;3(1):39–52.
- [39] Pellerin J, Pinquier C, Potart C. Hystérie et vieillissement. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003;1(2):89–97.
- [40] De Conto C. Hystérie et vieillissement : un contre-transfert négatif. *NPG* 2010;10(58):173–8.
- [41] Kernberg OF. The almost untreatable narcissistic patient. *J Am Psychoanal Assoc* 2007;55(2):503–39.
- [42] Nubukpo P, Hartmann J, Clément JP. Rôle de la personnalité dans la dépression du sujet âgé : différence entre dépression avec ou sans antécédents. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2005;3(1):63–9.
- [43] Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, et al. Longitudinal diagnostic efficiency of DSM-IV criteria for obsessive-compulsive personality disorder: a 2-year prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110(1):64–8.
- [44] Useda JD, Duberstein PR, Conner KR, et al. Personality and attempted suicide in depressed adults 50 years of age and older: a facet level analysis. *Compr Psychiatry* 2004;45(5):353–61.
- [45] Clark LA. Assessment and diagnosis of personality disorder: perennial issues and an emerging reconceptualization. *Annu Rev Psychol* 2007;58:227–57.
- [46] Trull TJ, Tragesser SL, Solhan M, et al. Dimensional models of personality disorder: diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition and beyond. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(1):52–6.
- [47] Rottman BM, Ahn W, Sanislow CA, et al. Can clinicians recognize DSM-IV personality disorders from five-factor model descriptions of patient cases? *Am J Psychiatry* 2009;166(4):427–33.
- [48] Oldham JM, Skodol AE. Charting the future of axis II. *J Pers Disord* 2000;14(1):17–29.
- [49] Livesley WJ. Trait and behavioral prototypes of personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143(6):728–32.
- [50] Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, et al. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):991–9.
- [51] Bagby RM, Marshall MB, Georgiades S. Dimensional personality traits and the prediction of DSM-IV personality disorder symptom counts in a nonclinical sample. *J Pers Disord* 2005;19(1):53–67.
- [52] Bricaud M, Calvet B, Viéban F, et al. Étude PerCaDim : relations entre approches dimensionnelle et catégorielle de la personnalité. *Encéphale* 2012;38(4):288–95.

- [53] Morey LC, Hopwood CJ, Gunderson JG, et al. Comparison of alternative models for personality disorders. *Psychol Med* 2007;37(7):983–94.
- [54] Skodol AE, Clark LA, Bender DS, et al. Proposed changes in personality and personality disorder assessment and diagnosis for DSM-5 Part I: description and rationale. *J Pers Disord* 2011;2(1):4–22.
- [55] Skodol AE, Bender DS, Oldham JM, et al. Proposed changes in personality and personality disorder assessment and diagnosis for DSM-5 Part II: clinical application. *J Pers Disord* 2011;2(1):23–40.
- [56] Kean R, Hoey KM, Pinals SL. Treatment of personality disorders in older adults: a community mental health model. *handbook of personality disorders: theory and practice*. 1^{er} éd. Hoboken: Wiley; 2003.
- [57] Desmidt T, Camus V. Psychotropes et sujet âgé. *EMC-Psychiatrie* 2011, [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072\(11\)55039-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072(11)55039-4) [37-540-C-10].
- [58] Darcourt G. Should personality disorders be treated? *Presse Med* 2008;37(5 Pt 2):845–51.
- [59] Lieb K, Vollm B, Rucker G, et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010;196(1):4–12.
- [60] Verheul R, Herbrink M. The efficacy of various modalities of psychotherapy for personality disorders: a systematic review of the evidence and clinical recommendations. *Int Rev Psychiatry* 2007;19(1):25–38.
- [61] Gum A, Areán PA. Current status of psychotherapy for mental disorders in the elderly. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6(1):32–8.
- [62] Lynch TR. Treatment of elderly depression with personality disorder comorbidity using dialectical behavior therapy. *Cogn Behav Pract* 2000;7(4):468–77.
- [63] Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. Theory and method. *Bull Menninger Clin* 1987;51(3):261–76.
- [64] Tyrer P, Casey P, Gall J. Relationship between neurosis and personality disorder. *Br J Psychiatry* 1983;142(4):404–8.
- [65] Charles E, Bouby-Serieys V, Thomas P, et al. Relation entre événements de vie, traumatismes et démence; étude ouverte portant sur 565 patients déments. *Encéphale* 2006;32(5, Part 1):746–52.
- [66] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006;27(3):143–53.

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

MÉMOIRE ORIGINAL

Hallucinations et trouble de personnalité borderline : une revue de littérature

Hallucinations and borderline personality disorder: A review

A. Gras^{a,b,*}, A. Amad^{a,b}, P. Thomas^{a,b}, R. Jardri^{a,b}

^a Université Droit et Santé Lille (UL2), UFR de Médecine, 59045 Lille cedex, France

^b Pôle de psychiatrie, hôpital Fontan, CHRU de Lille, rue André-Verhaeghe, CS 70001, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 13 juin 2013 ; accepté le 27 novembre 2013

MOTS CLÉS

Hallucinations ;
Trouble de
personnalité
borderline ;
État limite ;
Traumatisme ;
Stress

Résumé La présence d'hallucinations chez les patients présentant un trouble de personnalité borderline (TPB) est un phénomène encore peu étudié, souvent problématique en pratique clinique. Pourtant des hallucinations, essentiellement acoustico-verbales, sont retrouvées chez environ 30% des patients atteints de TPB. La plupart sont transitoires, déclenchées par des situations de stress, mais certaines de ces expériences peuvent se chroniciser. Les hallucinations des sujets ayant un TPB sont cliniquement proches de celles observées chez les patients souffrant de schizophrénie, mais leur contenu est plus souvent négatif et elles semblent induire une détresse plus intense. Ces expériences ont longtemps été considérées comme des « pseudo-hallucinations » : ce terme est pourtant à la fois peu valide sur le plan scientifique et stigmatisant pour le patient, en cela qu'il met en doute l'authenticité de ses propos et disqualifie la souffrance liée à ses symptômes. De plus, les prises de toxiques associées et les troubles de l'humeur comorbides ne semblent pas pouvoir expliquer à eux seuls la survenue d'hallucinations dans le TPB. Les liens, historiques et cliniques, entre TPB et schizophrénie interrogent la valeur des symptômes hallucinatoires pour la démarche diagnostique. Cet article explore en particulier le concept de réactivité psychotique au stress, impliquant une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système dopaminergique, comme modèle de l'hallucination dans le TPB. L'existence de traumatismes infantiles et les interactions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adrien.gras@noos.fr (A. Gras).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.07.002>

0013-7006/© L'Encéphale, Paris, 2014.

KEYWORDS

Hallucinations;
Borderline
personality disorder;
Trauma;
Stress

gènes-environnement semblent constituer des pistes de travail prometteuses pour préciser la physiopathologie de ce symptôme encore méconnu.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Summary

Introduction. — Hallucinations constitute understudied symptoms in borderline personality disorders (BPD), which can be observed in about 30% of the patients, essentially in the auditory modality. Most of these experiences are transitory, triggered by intermittent stressors, but chronicity remains a major cause of concern. In order to better circumscribe hallucinations in BPD, we summarized the literature on this particular phenomenon.

Methods. — We conducted a review using Medline, Scopus and Google Scholar databases up to March 2013, using the following keywords combinations: "borderline personality disorder", "hallucinat*" and "psychotic symptoms". Papers were included in the review if they were published in an English or French language peer-reviewed journal; the study enrolled patients with BPD; and the diagnosis was made according to the *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) criteria. Fifteen studies published between 1985 and 2012, merging a total of 635 patients, were retained.

Results. — The hallucinatory experiences observed in BPD appeared phenomenologically similar to those described in the schizophrenia spectrum in terms of vividness, duration, spatial localization, beliefs about malevolence or omnipotence. Conversely, the hallucinatory content appeared more negative and potentially more distressful. Crucially, this literature search also revealed that these symptoms have long been regarded as "pseudo-hallucinations" (or "hallucination-like symptoms"). This concept was judged of poor scientific validity, inducing stigma for BPD patients in that it casts doubt on the authenticity of these experiences while disqualifying the related distress. This situation points out that research should focus more on understanding hallucinations in BPD than questioning their existence. Interestingly, recent comorbidity studies reopened a 40-year debate on the potential links that may exist between BPD and psychosis. Initially considered as a para-psychotic disorder, BPD was effectively redefined as an independent category by Otto F. Kernberg, leading to the DSM-III definition, excluding any psychotic symptom. However, hallucinations per se remain insufficient to diagnose schizophrenia, while comorbid substance use disorders as well as mood disorders, cannot explain all the hallucination occurrences in BPD. By referring to the "psychotic-reactivity-to-stress" framework, we proposed to understand hallucinations in BPD in relation to a hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and of the dopaminergic system under stress. Childhood trauma may have a central role in such a model. The prevalence of childhood trauma is high in BPD but this factor was also evidenced strongly linked with hallucinations in non-clinical populations. Comparisons are finally made and discussed between hallucinations occurring in BPD and those observed in posttraumatic stress disorder, another frequent comorbid disorder.

Conclusion. — Almost a third of patients with BPD experiences hallucinations, and future studies will have to clarify the pathophysiology of this symptom, still poorly understood. Both the models of psychotic-reactivity-to-stress, as well as the role of childhood trauma in the context of a gene X environment interaction, appear to be promising cues for future research.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Introduction

Le trouble de personnalité borderline (TPB), ou « état limite », est une pathologie qui souffre actuellement d'une image négative auprès de la plupart des professionnels de la santé mentale. La gravité et l'instabilité des symptômes, le type de relation que ces patients tendent à nouer avec les soignants et les institutions qui sont amenés à les prendre en charge en font, aujourd'hui encore, un diagnostic stigmatisant pour les patients. Alors que le TPB est un sujet de préoccupation majeur dans la pratique clinique quotidienne des psychiatres, la recherche scientifique à son sujet demeure largement insuffisante. Ce constat dramatique est ainsi résumé par John Gunderson, l'un des spécialistes

mondiaux du TPB : « le trouble de personnalité borderline est à la psychiatrie ce que la psychiatrie est à la médecine » [1].

Il s'agit pourtant d'une pathologie fréquente, touchant entre 0,5 et 5,9% de la population générale, 10% des patients suivis en ambulatoire, et 15 à 25% des patients hospitalisés en service de psychiatrie [2]. De plus, elle entraîne des répercussions négatives sur le fonctionnement psychosocial et un taux de suicide pouvant atteindre 10% (équivalent à celui retrouvé dans la schizophrénie) [3].

L'étiopathogénie du TPB est complexe mais l'hypothèse la plus discutée à l'heure actuelle correspond à l'interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux, notamment la maltraitance infantile très

fréquemment retrouvée chez les sujets atteints de TPB [2].

Bien que fréquemment retrouvées en pratique clinique, les hallucinations des patients présentant un TPB ne sont l'objet de recherches que depuis peu et les études sur le sujet sont encore rares. L'objectif de cet article est de présenter les données de la littérature scientifique actuellement disponibles concernant la place des symptômes hallucinatoires dans le tableau clinique du TPB.

Les articles ont été sélectionnés à partir d'une recherche sur Medline, Scopus et Google Scholar. Les mots-clés utilisés étaient *borderline personality disorder*, *hallucinat** and *psychotic symptoms*.

Perspective historique et approche nosographique

Depuis sa création par Stern en 1938 [4] jusqu'à son entrée dans le *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-III* (DSM-III) en 1980 [5], la place du TPB dans la nosographie psychiatrique, notamment par rapport au groupe des psychoses, a fait l'objet d'intenses controverses. Longtemps a prévalu l'idée selon laquelle l'état limite était à la limite de la psychose : on a pu parler à ce sujet de pré-psychose, de para-psychose, de « schizophrénie borderline » [6]. Le TPB s'inscrivait dans la lignée de la « schizophrénie latente » de Bleuler [7], de la « schizophrénie ambulatoire » de Zilboorg [8] et de la « schizophrénie pseudo-névrotique » de Hoch et Polatin [9].

S'opposant à cette vision du TPB comme para-psychose d'autres auteurs, au premier rang desquels figure Otto Kernberg, considéraient ce trouble comme une entité indépendante, une « troisième voie » entre la névrose et la psychose [10].

À la fin des années 1970, le groupe de travail à l'origine du DSM-III explora ces deux pistes nosologiques à travers des séries de critères soumis à 400 praticiens [11]. Il en résulta la création de deux troubles de la personnalité distincts : la *personnalité schizotypique*, d'une part, tableau clinique pré-psychotique caractérisé par des symptômes d'allure psychotique (croyances bizarres, perceptions inhabituelles, pensée magique) [12] ; la *personnalité borderline*, d'autre part, définie par 8 critères (principalement orientés autour de l'impulsivité et l'instabilité), sans aucun élément clinique d'ordre psychotique [5].

Dans les années 1980, une série d'études démontraient la fréquence des symptômes psychotiques chez les patients présentant un TPB et la forte valeur discriminante de tels symptômes dans la démarche diagnostique [13]. En 1994, le DSM-IV ajouta donc un neuvième critère à ceux du DSM-III : la « survenue *transitoire*, dans des situations de *stress*, d'une idéation persécutrice ou de symptômes dissociatifs sévères ». Les hallucinations étaient mentionnées parmi une liste de symptômes « d'allure psychotique » associés, pouvant apparaître chez certains patients, mais n'étaient cependant pas intégrées au neuvième critère [14]. La Classification internationale des maladies (CIM-10) pour sa part ne mentionne ni hallucination ni symptôme dissociatif dans ce trouble [15].

Dans le DSM-5, nouvelle mouture de la classification américaine publiée en mai 2013, la notion d'axe diagnostique disparaît et deux modèles (catégoriel et dimensionnel) coexistent pour la définition des troubles de la personnalité.

Le *modèle catégoriel*, système « officiel » de la classification, ne modifie en rien les critères du DSM-IV pour le TPB, ni la place accordée aux hallucinations dans ce trouble. Le *modèle dimensionnel*, système « alternatif » et expérimental, redéfinit entièrement le TPB. Dans ce modèle, les deux critères diagnostiques principaux du TPB sont :

- l'altération du fonctionnement de la personnalité dans au moins 2 domaines parmi 4 (identité, autonomie, empathie, intimité) ;
- la présence d'au moins 4 traits de personnalité pathologique parmi 7 (labilité émotionnelle, anxiété, peur de la séparation, dépressivité, impulsivité, prise de risques, hostilité), dont au moins 1 parmi les 3 derniers cités.

En ce qui concerne les symptômes psychotiques du TPB, seuls sont retenus les « états dissociatifs en situation de stress » dans la dimension « identité » des altérations du fonctionnement de la personnalité. Cependant, bien que les traits de « psychoticisme » (qui incluent les phénomènes hallucinatoires) ne fassent pas partie de cette définition du TPB, ils peuvent être ajoutés au diagnostic en tant que « traits spécifiés » (c'est-à-dire des traits de personnalité qui ne sont pas nécessaires au diagnostic de TPB mais qui peuvent être présents sans le remettre en cause). Les auteurs du DSM-5 notent que l'usage du modèle dimensionnel est amené à se développer dans la pratique clinique et la recherche [16].

Ainsi, les classifications internationales accordent une place très marginale aux hallucinations dans le tableau clinique du TPB. En pratique, la présence d'hallucinations amène souvent à une révision du diagnostic de TPB.

Fréquence des hallucinations

Dans le TPB, les symptômes hallucinatoires majoritairement étudiés sont les hallucinations acoustico-verbales. La prévalence de celles-ci varie entre 21 et 54 % selon les études [17–20]. Cependant, les effectifs de la plupart de ces études étant faibles (entre 13 et 48 patients), on pourra retenir le chiffre de 29 %, retrouvé par Yee et al. en 2005 puisqu'il s'agissait de la cohorte la plus nombreuse (171 patients atteints d'un TPB) [20] (Tableau 1).

Types d'hallucinations

La quasi-totalité des études ont porté sur les hallucinations auditives, notamment acoustico-verbales [19,21–23].

Yee et al., dans une série de 10 patients souffrant de TPB et présentant des hallucinations acoustico-verbales, retrouvaient des hallucinations visuelles et olfactives associées dans 3 cas (soit 30 % de l'effectif) [20]. Seule l'étude de George et Soloff retrouvait plus d'expériences visuelles (à type d'illusions) que d'hallucinations auditives (33 et 21 %, respectivement), mais cette différence n'était pas significative [17].

Tableau 1 Fréquence des hallucinations chez les sujets atteints de TPB.

Étude	TPB avec hallucinations	Nombre de sujets	Évaluation des hallucinations	Évaluation du TPB
George et Soloff, 1986	21 % (auditives) 33 % (visuelles)	24	SSI	DIB
Chopra et Beatson, 1986	54 % (auditives) 15 % (visuelles)	13	DIB	DIB
Yee et al., 2005	29 % (auditives)	171	SCL-90	DIB-R
Kingdon et al., 2010	46 % (auditives)	33	PSYRATS	SCID

DIB : Diagnostic Interview for Borderlines (–R= revised); SCID : Structured Clinical Interview for DSM-IV; SSI : Schizotypal Symptom Inventory; SCL-90 : Symptom Checklist 90; PSYRATS : Psychotic Symptoms Rating Scale.

Description clinique

Récemment Kingdon et al. ont comparé les hallucinations auditives chez les patients diagnostiqués schizophrènes, ceux diagnostiqués borderline et ceux répondant aux critères des deux pathologies [19]. La fréquence des hallucinations était de 46 % chez les 33 patients présentant un TPB, de 59 % chez les 59 souffrant de schizophrénie et de 90 % chez les 19 patients répondant aux deux diagnostics. Les symptômes hallucinatoires des trois groupes étaient phénoménologiquement identiques en termes de fréquence, de durée, de localisation spatiale, de niveau sonore et de contrôlabilité. Cependant, dans le groupe TPB, ces hallucinations avaient un contenu plus négatif et entraînaient un degré de détresse significativement supérieur.

Avec une méthodologie similaire, Slotema et al. retrouvaient des résultats identiques, en incluant en outre des patients souffrant de trouble schizo-affectif dans le groupe de patients souffrant de schizophrénie [22].

Ces données sont finalement vérifiées par une étude d'Hepworth et al. comparant les métacognitions liées aux hallucinations auditives entre un groupe TPB et un groupe schizophrénie [21]. Les croyances concernant les voix (bienveillance/malveillance, omnipotence ou non) ainsi que le comportement du sujet face aux voix (acceptation/rejet) étaient similaires dans les deux groupes, alors que les émotions associées (réassurance/peur) étaient plus négatives chez les sujets atteints de TPB.

Le problème des « pseudo-hallucinations »

Malgré leur prévalence, les hallucinations rapportées par les sujets souffrant d'un TPB ont souvent été perçues comme factices et qualifiées de « pseudo-hallucinations », terme ambigu qui tend à jeter le discrédit sur l'authenticité d'un symptôme douloureusement ressenti par les patients [24].

Dening et Berrios ont interrogé des psychiatres au sujet de ces « pseudo-hallucinations ». La plupart d'entre eux considéraient ce concept comme peu pertinent pour la clinique et source de confusions ; ceux qui l'utilisaient en donnaient des définitions erronées [25].

Et pour cause, ce terme ancien, inventé par Hagen en 1868 [26], garde une définition imprécise et semble regrouper une grande diversité de phénomènes : hallucinations isolées, hallucinations atypiques, hallucinations perçues comme internes, hallucinations sans modification

de l'épreuve de réalité, hallucinations critiquées par le sujet, hallucinations simulées, hallucinoses, hallucinations liées aux toxiques. Plusieurs articles ont démontré que ce concept avait une validité et une fiabilité diagnostiques très faibles, et qu'il était impossible de distinguer les « pseudo-hallucinations » des « véritables hallucinations » [27,28]. Ainsi, au regard de la littérature, il semble justifié d'abandonner ce terme qui met en doute le vécu du patient et de considérer les hallucinations retrouvées dans le TPB comme authentiques.

Durée des hallucinations

L'un des principaux désaccords en matière d'hallucinations dans le TPB est l'évolution temporelle de ce symptôme. Les phénomènes hallucinatoires se limitent-ils à des épisodes transitoires ou persistent-ils au long cours ?

Les premiers articles sur le sujet considéraient les hallucinations, au même titre que les autres symptômes psychotiques du TPB décrits dans le neuvième critère du DSM-IV, comme un phénomène transitoire, déclenché par des situations de stress [13,14]. Ce caractère aigu et résolutif des hallucinations est d'ailleurs l'un des arguments évoqués par Zanarini et al. pour les qualifier de « pseudo-hallucinations » [24]. Notons que ces épisodes hallucinatoires, bien que transitoires, peuvent durer jusqu'à plusieurs semaines [29].

Des articles plus récents constatent que les hallucinations du TPB peuvent persister au-delà des épisodes et devenir alors un symptôme chronique. Yee et al. retrouvent des hallucinations persistantes, envahissantes, présentes depuis l'enfance et encore en cours au moment de l'inclusion chez près de 30 % des 171 patients atteints de TPB inclus [20]. Les patients de la cohorte de Slotema et al. présentaient des hallucinations pendant une période moyenne de 18 ans, d'une durée de plusieurs minutes, au moins une fois par jour en moyenne [22].

La prise de toxiques : facteur de confusion ?

Il existe une forte comorbidité entre le TPB et l'abus de substances. Parmi les patients atteints de TPB, 57 % présentent un abus de substances (alcool et drogues), 38 à 55 % un abus de drogue. Dans une population de sujets souffrant d'un abus de substances, 27 % ont un TPB [30,31]. Le TPB est l'un des trois diagnostics de troubles de la personnalité prédisant fortement la persistance d'un abus de substances chez

les patients [32]. Les conséquences d'une telle comorbidité sont graves, puisque l'association d'un trouble de personnalité et d'un abus de substances multiplie par 7 le risque d'exclusion sociale [33].

Or un grand nombre de toxiques (cannabis, amphétamines, cocaïne, LSD, etc.) peuvent induire des hallucinations, lors de la consommation ou lors du sevrage. Les sujets présentant un abus de substances actuel ou passé ont un risque très augmenté d'expérimenter des hallucinations, même comparés à des usagers de drogues « non abuseurs » (c'est-à-dire ne répondant pas aux critères du DSM-IV nécessaires au diagnostic d'abus de substance) [34,35].

Une étude de Dowson et al. retrouvait une association significative entre abus de substances et hallucinations visuelles dans une population de patients présentant un TPB [36]. Pope et al. attribuent également l'existence d'hallucinations dans le TPB à l'usage de substances [37]. Cependant, ces résultats ont une puissance statistique faible puisqu'ils portent sur de petits échantillons (respectivement 35 et 33 patients). De plus, ils n'ont pas pu être reproduits [29].

Par ailleurs, il faut noter que cette prévalence de l'abus de substances dans le TPB est comparable à celle retrouvée dans la schizophrénie (environ 50%) [38,39].

Ainsi, bien qu'il existe des liens entre hallucinations et toxiques, les données de la littérature ne permettent pas d'attribuer entièrement les hallucinations du TPB aux abus de substances comorbides.

Liens entre humeur et hallucinations dans le TPB

Certains auteurs considèrent le TPB comme appartenant au spectre des troubles de l'humeur, voire au spectre bipolaire, faisant de la dérégulation émotionnelle le symptôme clé de la pathologie borderline [40–43]. Dans cette hypothèse, les hallucinations présentes dans le TPB pourraient être reliées aux symptômes psychotiques retrouvés lors des épisodes maniaques ou mélancoliques délirants [44].

Benvenuti et al. retrouvaient une corrélation entre hallucinations et symptômes hypomaniaques/maniaques dans une cohorte de patients présentant un TPB, mais pas de corrélation avec les symptômes dépressifs [45].

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'expliquer la survenue d'hallucinations uniquement à partir des troubles thymiques liés au TPB, d'autant que la nature des liens entre troubles de l'humeur et TPB (spectre commun ou comorbidité?) reste sujette à controverse [46].

Doute diagnostique sur une schizophrénie chez les patients présentant un TPB avec hallucinations

La découverte d'hallucinations dans l'anamnèse d'un patient atteint de TPB, si tant est qu'on ne la discrédite pas en recourant au terme de « pseudo-hallucinations », occasionne souvent une réévaluation du diagnostic. En effet, se pose pour le clinicien la question de la schizophrénie comme alternative diagnostique et, par conséquent, celle de la mise en place d'un traitement antipsychotique.

Notons tout d'abord que la seule présence d'hallucinations, même durant plus d'un mois, ne suffit pas à poser un diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV. De

plus, la classification des troubles mentaux par le DSM-IV permet théoriquement de poser les diagnostics de schizophrénie et de TPB simultanément chez un même patient, ce d'autant que ces troubles se situent sur deux axes différents de la classification [14]. Ce double diagnostic, fréquemment employé par les praticiens nord-américains, reste exceptionnel dans la pratique psychiatrique française. Si le diagnostic de TPB est parfois ajouté à celui de trouble bipolaire chez un patient, il est extrêmement rare qu'on use d'un double diagnostic « schizophrénie et TPB » ; tout se passe comme si ces termes s'excluaient mutuellement.

Or il existe dans la littérature des arguments en faveur d'une telle comorbidité. Trois études récentes montraient que 17% des patients atteints de schizophrénie (ou d'une forme prodromique de schizophrénie, dans la cohorte de Rosen et al.) répondaient également aux critères du TPB [19,47,48]. Le TPB serait l'un des trois troubles de la personnalité les plus fréquemment associés aux troubles du spectre schizophrénique [49]. Le double diagnostic « schizophrénie et TPB » a des répercussions cliniques, puisque la présence d'un TPB chez un patient atteint de schizophrénie est associée à un pronostic plus grave (fonctionnement global plus altéré, moins d'amélioration symptomatique et plus d'épisodes d'hospitalisation) [48].

Cependant, cette comorbidité ne suffit pas à expliquer la présence d'hallucinations dans le TPB, puisque celles-ci sont également retrouvées chez des patients ne présentant aucun trouble du spectre schizophrénique.

Les hallucinations : un symptôme aspécifique ?

Si les hallucinations ont longtemps été considérées comme spécifiques des troubles psychotiques, ce dogme est aujourd'hui remis en question. On retrouve des hallucinations dans différentes pathologies : troubles de l'humeur, troubles anxieux, syndromes post-traumatiques, deuils pathologiques, troubles organiques, démences [50]. De plus, la prévalence des hallucinations en population générale est élevée, puisqu'elle atteint 4,2 à 15% selon les études [51,52]. Plusieurs auteurs considèrent que la valeur prédictive du symptôme « hallucinations » pour poser un diagnostic particulier est faible [50,52,53].

Si l'hallucination est un symptôme psychiatrique aspécifique, alors non seulement l'apparition d'hallucinations chez un patient présentant un TPB ne saurait suffire à remettre en cause le diagnostic, mais de plus rien ne s'oppose à l'intégration des symptômes hallucinatoires dans le tableau clinique du TPB (Tableau 2).

Le rôle des traumatismes infantiles

Il existe, en population générale, une corrélation forte entre des antécédents de violences dans l'enfance (violences physiques, maltraitance, abus sexuels, attouchements) et la survenue d'hallucinations auditives et visuelles [54]. Ainsi, dans une étude épidémiologique portant sur 2353 sujets, cette corrélation est retrouvée avec une association d'autant plus forte que le nombre de traumatismes subis est grand. De plus, les violences sexuelles semblent plus spécifiquement associées aux hallucinations auditives : les sujets victimes d'abus sexuels dans l'enfance présentaient

Tableau 2 Caractéristiques des hallucinations dans le trouble de personnalité borderline.

Fréquence	30 % des patients présentant un TPB
Type	Acoustico-verbales principalement $\pm$ visuelles, olfactives
Évolution	Aiguës, déclenchées par le stress +++ $\pm$ chroniques
Clinique	Identiques aux hallucinations des patients souffrant de schizophrénie (fréquence, durée, localisation, niveau sonore, contrôlabilité) Contenu plus négatif
Vécu subjectif	Détresse intense
Diagnostic différentiel	Prise de toxiques, trouble de l'humeur associé, ESPT

un risque multiplié par 3,5 de présenter des hallucinations auditives [55]. Dans une autre étude, 70 % des sujets présentant des hallucinations auditives rapportaient que celles-ci avaient débuté suite à un événement traumatique [56].

Or de multiples auteurs retrouvent une fréquence élevée des traumatismes infantiles chez les patients présentant un TPB (pour une revue récente, voir Ball et Links [57]). Dans une cohorte de 290 sujets atteints de TPB, 86 % d'entre eux rapportaient des violences dans l'enfance et 62 % des abus sexuels (de manière hebdomadaire pendant au moins 1 an chez plus de la moitié d'entre eux) [58]. On sait en outre que 35 à 40 % des patients ayant un TPB présentent un état de stress post-traumatique (ESPT) associé [59,60].

Il existe deux manières d'analyser ces données. D'une part, on peut considérer que les hallucinations du TPB sont en fait les symptômes d'un ESPT associé. Les hallucinations ne seraient alors pas un symptôme du TPB lui-même et ne se retrouveraient que chez les patients présentant un ESPT comorbide. En effet, plusieurs études récentes montrent que les hallucinations auditives sont fréquemment présentes dans les ESPT, la plupart du temps comprises par les auteurs comme un phénomène dissociatif lié au traumatisme, même s'il est parfois complexe de différencier les reviviscences post-traumatiques d'expériences hallucinatoires à proprement parler [61–63].

D'autre part, le traumatisme infantile pourrait être un facteur étiologique commun à l'ESPT et aux hallucinations du TPB, sans pour autant qu'un ESPT associé rende compte entièrement des hallucinations retrouvées dans le TPB. Ceci pourrait notamment corroborer le constat clinique selon lequel le contenu des hallucinations est souvent directement lié à un ou plusieurs traumatismes (voix des agresseurs, menaces de violences...). À l'extrême, certains auteurs postulent que le TPB est un remaniement de la personnalité secondaire à un stress post-traumatique chronicisé consécutif à un traumatisme infantile [64]. Cependant d'autres facteurs, génétiques notamment, ayant été mis en évidence dans la genèse du TPB, les traumatismes infantiles ne sont probablement que l'un des facteurs étiologiques environnementaux, dans le cadre plus large d'une interaction gènes-environnement [65].

Vers un modèle explicatif : la théorie de la réactivité psychotique au stress

La « réactivité psychotique au stress » est un concept qui pourrait rendre compte du rôle joué par le stress comme facteur déclencheur ou aggravant des hallucinations dans le TPB. Il s'agit de l'apparition de symptômes psychotiques en réaction à des événements minimes de la vie courante entraînant un stress.

Dans une étude de Glaser et al. comparant quatre groupes (schizophrénie, TPB, trouble de la personnalité du cluster C et groupe témoin), les sujets quantifiaient au cours de la journée leur degré de stress et leurs symptômes psychotiques en lien avec les petits incidents de la vie courante [66]. Le groupe TPB présentait une réactivité psychotique au stress significativement supérieure aux 3 autres groupes. Plus précisément, la réactivité *hallucinoïde* au stress était identique à celle du groupe schizophrénie, et significativement supérieure à celle des deux autres groupes.

L'hypothèse d'une hyperréactivité au stress de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (noté axe HPA) et du système dopaminergique a été avancée [44]. Cette hypothèse est soutenue par plusieurs données issues de la littérature concernant le TPB : augmentation du taux basal de cortisol, sécrétion exagérée d'ACTH et de cortisol lors de situations de stress et réduction de la sensibilité du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA [67]. Or une sécrétion excessive de cortisol suite à une situation de stress déclenche une augmentation de la sécrétion de dopamine, neurotransmetteur dont l'hyperactivité dans la voie mésolimbique est associée aux hallucinations dans la schizophrénie [68].

L'hyperréactivité dopaminergique au stress (ou « sensibilisation dopaminergique ») comme substrat de la réactivité psychotique au stress a été récemment mise en évidence chez les patients souffrant de schizophrénie, dans une étude de Mizrahi et al. utilisant l'imagerie fonctionnelle. Une tomographie par émission de positons lors d'une épreuve induisant un stress psychosocial montrait une augmentation significativement supérieure de la production de dopamine (plus grande occupation des récepteurs à la dopamine dans le striatum dorsal associatif et sensitivo-moteur) chez les patients souffrant d'une schizophrénie non traitée et chez les sujets à haut risque de schizophrénie par rapport au groupe témoin. Cette augmentation était positivement corrélée à l'augmentation du cortisol salivaire [69]. Puisque la réactivité psychotique au stress est un phénomène commun à la schizophrénie et au TPB, on peut dès lors émettre l'hypothèse d'un mécanisme de sensibilisation dopaminergique commun dans la dérégulation de l'axe HPA. Cette dérégulation possiblement impliquée dans la genèse des hallucinations chez le sujet avec TPB pourrait résulter d'une interaction complexe gènes-environnement entre un polymorphisme génétique de l'axe du stress et des traumatismes infantiles.

Conclusion

Les hallucinations sont un symptôme fréquent du TPB, puisqu'elles touchent environ un tiers des patients. La typologie de ces hallucinations est encore peu connue : si

l'expérience clinique et la littérature suggèrent qu'elles sont essentiellement acoustico-verbales, les données sur les autres phénomènes hallucinatoires demeurent insuffisantes et de nouvelles études seraient nécessaires pour en préciser la place dans le tableau clinique du TPB.

Ces hallucinations sont une source de souffrance psychique importante, mal prise en compte par les soignants qui peuvent les qualifier de « pseudo-hallucinations ». Ce dernier terme, imprécis, ambigu, péjoratif en cela qu'il disqualifie le vécu du patient, devrait être abandonné par les praticiens. De même, l'attitude qui consiste à attribuer systématiquement les symptômes hallucinatoires du TPB à une comorbidité (prises de toxiques associés, troubles de l'humeur) n'est pas justifiée au regard de la littérature. Si le double diagnostic « TPB et schizophrénie » ne suffit pas à expliquer tous les cas d'hallucinations dans le TPB, il ne faudrait cependant pas s'interdire de le poser. Pour le clinicien, la prise en compte de cette dimension hallucinatoire du TPB est essentielle à l'établissement d'une alliance thérapeutique authentique, fondée sur la confiance dans le discours du patient quant aux symptômes douloureux qu'il rapporte.

Le concept de réactivité psychotique au stress, sous-tendu par une hyperréactivité au stress de l'axe HPA et du système dopaminergique, constitue sans doute un modèle intéressant pour l'étude de ces hallucinations. Des recherches ultérieures sont nécessaires afin d'explorer les interactions gènes-environnement, et plus particulièrement le rôle étiologique des traumatismes infantiles dans l'apparition de ce symptôme encore méconnu.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient le docteur Kada Ouldamar pour sa contribution précieuse quant à l'aspect historique de la problématique étudiée.

Références

- [1] Gunderson JG. Borderline personality disorder: ontogeny of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):530–9.
- [2] Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2011;377(9759):74–84.
- [3] Guelfi J-D, Cailhol L, Robin M, et al. États limites et personnalité borderline. In: EMC - Psychiatrie. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011 [37-395-A-10].
- [4] Stern A. Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Q* 1938;7:467–89.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed Washington DC, USA: American Psychiatric Association; 1980.
- [6] Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, et al. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1971;128(3):302–6.
- [7] Bleuler E. Dementia praecox oder Die Gruppe der Schizophrenien. In: Handbuch der Psychiatrie. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911.

- [8] Zilboorg G. The problem of ambulatory schizophrenias. *Am J Psychiatry* 1956;113(6):519–25.
- [9] Hoch P, Polatin P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1949;23(2):248–76.
- [10] Kernberg O. Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc* 1967;15(3):641–85.
- [11] Spitzer RL, Endicott J, Gibbon M. Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia. The development of criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(1):17–24.
- [12] Lieberman J. Borderline personality disorder: interface with mood and other axis I disorders. *Adv Stud Med* 2004;4(10F):S965–9.
- [13] Suzuki H, Tsukamoto C, Nakano Y, et al. Delusions and hallucinations in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52(6):605–10.
- [14] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed Washington DC, USA: American Psychiatric Association; 1994.
- [15] Organisation mondiale de la santé. CIM-10, dixième révision de la Classification internationale des maladies. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève ; Paris: OMS ; Masson; 1993.
- [16] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed Washington DC, USA: American Psychiatric Association; 2013.
- [17] George A, Soloff PH. Schizotypal symptoms in patients with borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143(2):212–5.
- [18] Chopra HD, Beatson JA. Psychotic symptoms in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143(12):1605–7.
- [19] Kingdon DG, Ashcroft K, Bhandari B, et al. Schizophrenia and borderline personality disorder: similarities and differences in the experience of auditory hallucinations, paranoia, and childhood trauma. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(6):399–403.
- [20] Yee L, Yee L, Korner AJ, et al. Persistent hallucinosis in borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 2005;46(2):147–54.
- [21] Hepworth CR, Ashcroft K, Kingdon D. Auditory hallucinations: a comparison of beliefs about voices in individuals with schizophrenia and borderline personality disorder. *Clin Psychol Psychother* 2011;20(3):239–45.
- [22] Slotema CW, Daalman K, Blom JD, et al. Auditory verbal hallucinations in patients with borderline personality disorder are similar to those in schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42(9):1873–8.
- [23] Larøi F, Sommer IE, Blom JD, et al. The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr Bull* 2012;38(4):724–33.
- [24] Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. Cognitive features of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147(1):57–63.
- [25] Dening TR, Berrios GE. The enigma of pseudohallucinations: current meanings and usage. *Psychopathology* 1996;29(1):27–34.
- [26] Hagen FW. Zur Theorie der Hallucinationen. *Allg Z Psychiatr* 1868;25:1–107.
- [27] Van der Zwaard R, Polak MA. Pseudohallucinations: a pseudoconcept? A review of the validity of the concept, related to associate symptomatology. *Compr Psychiatry* 2001;42(1):42–50.
- [28] Copolov D, Trauer T, Mackinnon A. On the non-significance of internal versus external auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2004;69(1):1–6.
- [29] Miller FT, Abrams T, Dulit R, et al. Psychotic symptoms in patients with borderline personality disorder and concurrent axis I disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1993;44(1):59–61.

- [30] Walter M, Gunderson JG, Zanarini MC, et al. New onsets of substance use disorders in borderline personality disorder over 7 years of follow-ups: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Addiction* 2009;104(1): 97–103.
- [31] Trull TJ, Sher KJ, Minks-Brown C, et al. Borderline personality disorder and substance use disorders: a review and integration. *Clin Psychol Rev* 2000;20(2):235–53.
- [32] Hasin D, Fenton MC, Skodol A, et al. Personality disorders and the 3-year course of alcohol, drug, and nicotine use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1158–67.
- [33] Combaluzier S, Gouvenet B, Bernoussi A. Impact des troubles de la personnalité dans un échantillon de 212 toxicomanes sans domicile fixe. *Encéphale* 2009;35(5):448–53.
- [34] Mahoney JJ, Hawkins RY, De La Garza R, et al. Relationship between gender and psychotic symptoms in cocaine-dependent and methamphetamine-dependent participants. *Gen Med* 2010;7(5):414–21.
- [35] Smith MJ, Thirithalli J, Abdallah AB, et al. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry* 2009;50(3):245–50.
- [36] Dowson JH, Sussams P, Grounds AT, et al. Associations of self-reported past “psychotic” phenomena with features of personality disorders. *Compr Psychiatry* 2000;41(1):42–8.
- [37] Pope Jr HG, Jonas JM, Hudson JI, et al. An empirical study of psychosis in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142(11):1285–90.
- [38] Mueser KT, Nishith P, Tracy JI, et al. Expectations and motives for substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21(3):367–78.
- [39] Dixon L, Haas G, Weiden PJ, et al. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):224–30.
- [40] Deltito J, Martin L, Riefkohl J, et al. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001;67(1–3):221–8.
- [41] Perugi G, Fornaro M, Akiskal HS. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis? *World Psychiatry* 2011;10(1):45–51.
- [42] Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110(6):401–7.
- [43] Bolton S, Gunderson JG. Distinguishing borderline personality disorder from bipolar disorder: differential diagnosis and implications. *Am J Psychiatry* 1996;153(9):1202–7.
- [44] Barnow S, Arens EA, Sieswerda S, et al. Borderline personality disorder and psychosis: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12(3):186–95.
- [45] Benvenuti A, Rucci P, Ravani L, et al. Psychotic features in borderline patients: is there a connection to mood dysregulation? *Bipolar Disord* 2005;7(4):338–43.
- [46] Henry C. Troubles bipolaires et personnalités borderline chez l’adulte. *Encéphale* 2007;33(Suppl. 3):110–3.
- [47] Rosen JL, Miller TJ, D’Andrea JT, et al. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006;85(1–3):124–31.
- [48] Bahorik AL, Eack SM. Examining the course and outcome of individuals diagnosed with schizophrenia and comorbid borderline personality disorder. *Schizophr Res* 2010;124(1–3): 29–35.
- [49] Schroeder K, Hoppe A, Andresen B, et al. Considering DSM-5: personality diagnostics in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry* 2012;75(2):120–34.
- [50] Goodwin DWRR. Clinical significance of hallucinations in psychiatric disorders: a study of 116 hallucinatory patients. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24(1):76–80.
- [51] Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 2004;185:298–305.
- [52] Tien AY. Distributions of hallucinations in the population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1991;26(6):287–92.
- [53] Pierre JM. Hallucinations in nonpsychotic disorders: toward a differential diagnosis of “hearing voices”. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18(1):22–35.
- [54] Varese F, Barkus E, Bentall RP. Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychol Med* 2012;42(5):1025–36.
- [55] Shevlin M, Murphy J, Read J, et al. Childhood adversity and hallucinations: a community-based study using the National Comorbidity Survey Replication. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46(12):1203–10.
- [56] Romme MA, Escher AD. Hearing voices. *Schizophr Bull* 1989;15(2):209–16.
- [57] Ball JS, Links PS. Borderline personality disorder and childhood trauma: evidence for a causal relationship. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(1):63–8.
- [58] Zanarini MC, Yong L, Frankenburg FR, et al. Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(6):381–7.
- [59] Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):533–45.
- [60] Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, et al. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 2004;161(11):2108–14.
- [61] Anketell C, Dorahy MJ, Shannon M, et al. An exploratory analysis of voice hearing in chronic PTSD: potential associated mechanisms. *J Trauma Dissociation* 2010;11(1):93–107.
- [62] Longden E, Madill A, Waterman MG. Dissociation, trauma, and the role of lived experience: toward a new conceptualization of voice hearing. *Psychol Bull* 2012;138(1):28–76.
- [63] Brewin CR, Patel T. Auditory pseudohallucinations in United Kingdom war veterans and civilians with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):419–25.
- [64] Lewis KL, Grenyer BFS. Borderline personality or complex post-traumatic stress disorder? An update on the controversy. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17(5):322–8.
- [65] Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P. Genetics of borderline personality disorder: Systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;40C:6–19.
- [66] Glaser J-P, Van Os J, Thewissen V, et al. Psychotic reactivity in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(2):125–34.
- [67] Wingenfeld K, Spitzer C, Rullkötter N, et al. Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(1):154–70.
- [68] Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35(3):549–62.
- [69] Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71(6):561–7.

PSYCHIATRIE EN MILIEU PENITENTIAIRE

Psychotropes en milieu pénitentiaire : de la fiole à l'AMM

Thomas Fovet, Ali Amad, Catherine Adins, Pierre Thomas

Université Lille Nord de France, CHRU de Lille, pôle de psychiatrie, 59000 Lille, France

Correspondance :

Thomas Fovet, UHSA Lille-Seclin, CHRU de Lille, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.
tfovot@hotmail.fr

Disponible sur internet le :

■ Key points

Psychotropic drugs in prison

Respect for guidelines and recommendations is the rule for prescribing psychotropic drugs in prison.

The prevalence of psychiatric disorders and suicide in prison is higher than in general population.

In France, 50 % of prisoners are treated with a psychotropic medication.

Insomnia is a common complaint. It should not be trivialized and clinical psychiatric examination should be complete particularly in search of an underlying depressive syndrome.

The lifestyle and dietary rules should not be neglected despite the difficulties associated with living conditions in prison and expectations of immediate results from both patients and sometimes the prison administration or justice.

Given the prevalence of addictions in the prison population, vigilance is required in preventing withdrawal, especially at the beginning of incarceration.

Indications for initiation and the prescription of opioid substitution treatment are the same as free environment. Individualization of delivery and confidentiality must be applied.

■ Points essentiels

Le respect des autorisations de mise sur le marché (AMM) et recommandations est la règle pour la prescription des traitements psychotropes en milieu carcéral.

La prévalence des troubles psychiatriques et du suicide en milieu carcéral est plus élevée qu'en population générale.

En France, environ un détenu sur deux bénéficie d'un traitement psychotrope.

L'insomnie est une plainte fréquente. Elle ne doit pas être banalisée, et l'examen clinique psychiatrique doit être complet à la recherche notamment d'un syndrome dépressif sous-jacent.

Les règles hygiéno-diététiques ne doivent pas être négligées malgré les difficultés liées aux conditions de vie en prison et les attentes de résultats immédiats émanant tant des patients que, parfois, de l'administration pénitentiaire ou de la justice.

Compte tenu du poids des problématiques d'addictions au sein de la population carcérale, la vigilance est de mise quant à la prévention du sevrage, notamment en début d'incarcération. Les indications d'initiation et les modalités de prescription des traitements de substitution aux opiacés sont les mêmes qu'en milieu libre. L'individualisation de la délivrance et la confidentialité doivent être appliquées.

Les troubles psychiatriques apparaissent fréquents en milieu pénitentiaire. Qu'il s'agisse de maladies psychiatriques préexistantes à l'incarcération, de pathologies révélées par le stress de la détention chez des individus ayant un terrain vulnérable, ou de véritables troubles réactionnels générés par le milieu carcéral, un certain nombre de travaux ont clairement montré une surreprésentation des individus atteints de troubles mentaux en prison [1]. Cette constatation est ancienne et s'inscrit dans le débat de l'histoire de la clinique, puisque les psychiatres du 18^e et 19^e siècle évoquaient déjà ces difficultés et s'interrogeaient sur la place des personnes souffrant de pathologie mentale en prison [2].

Les conditions d'incarcération actuelles sont particulièrement difficiles. Au 1^{er} janvier 2013, le nombre de personnes sous-écrou s'élevait à 76 798 et celui des personnes détenues atteignait 66 572, ceci pour 56 992 places opérationnelles [3]. Promiscuité, insalubrité, perte d'intimité et inactivité génèrent fréquemment au sein des établissements pénitentiaires un climat particulier, empreint de violence [4]. Cette surpopulation constitue également un facteur majeur de limitation d'accès aux soins, pour une population dont les besoins en termes de santé mentale sont considérables.

Ainsi, un certain nombre de problématiques spécifiques se dégagent de la pratique psychiatrique en milieu pénitentiaire. Parmi elles, la question de la place des traitements psychotropes nous apparaît sensible et d'actualité. En effet, en pratique clinique courante, les discours autour de cette thématique sujette à polémique s'avèrent souvent assez réducteurs et caricaturaux, allant de la légitimation d'une attitude quasi-laxiste de prescription à une réticence voire une opposition à toute prescription de traitement psychotrope, souvent liée à des prises de position idéologiques du praticien, pouvant parfois entraver l'accès des patients à des soins dont l'efficacité est prouvée. C'est donc autour des caractéristiques spécifiques du maniement des psychotropes en milieu carcéral que nous nous proposons de réfléchir dans cet article. Il nous apparaît important de garder à l'esprit tout au long de cette réflexion que le caractère particulier de la pratique des disciplines médicales, notamment la psychiatrie, en milieu carcéral est lié à l'environnement. Celui-ci ne fait pas de la psychiatrie en milieu pénitentiaire une discipline spécifique et il est primordial de veiller à ce que la pratique de l'exercice médical en milieu carcéral reste basée sur les mêmes recommandations qu'en milieu libre.

Aspects épidémiologiques

Prévalence des troubles psychiatriques en milieu pénitentiaire

Les études épidémiologiques modernes sur ce sujet sont peu nombreuses et difficiles à mettre en place compte tenu des

contraintes logistiques et organisationnelles qui entravent souvent leur réalisation. Cependant, les résultats des travaux disponibles, parmi lesquels ceux de S. Fazel et al. font autorité, sont sans appel. Dans une méta-analyse, désormais célèbre, sur plus de 22 000 sujets, Fazel et al. mettent en évidence une fréquence 4 à 10 fois supérieure des troubles psychiatriques en population carcérale par rapport à la population générale. D'après cette étude, un détenu sur sept souffre d'une maladie mentale et la prévalence des pathologies psychotiques et des épisodes dépressifs majeurs est 2 à 4 fois supérieure à celle observée dans la population générale [5]. Ces résultats ont été récemment mis à jour [6]. Toutes les pathologies psychiatriques sont représentées : psychose, troubles de l'humeur, notamment trouble bipolaire [7] et épisode dépressif majeur, troubles de stress post-traumatique (PTSD), troubles de la personnalité (psychopathique, borderline, schizotypique), troubles anxieux et pathologies addictives. En France, dans une étude de prévalence sur un échantillon de 800 prisonniers français de sexe masculin, 36 % d'entre eux avaient au moins une maladie psychiatrique, de gravité marquée à sévère (gravité évaluée par l'échelle d'Impression Clinique Globale) [8]. Le suicide constitue également une problématique majeure au sein de la population carcérale puisque, dans les pays de l'Union Européenne entre 1997 et 2008, on notait une moyenne de 10,5 décès par suicide pour 10 000 personnes incarcérées [9]. Les résultats des principales études épidémiologiques relatives à la santé mentale en milieu carcéral sont présentés dans le *tableau I*.

Fréquence des traitements psychotropes

L'évolution des structures de soin en milieu pénitentiaire depuis la création des services médico-psychologiques régionaux (SMPR) en 1986 [10] et la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale a permis, dans

TABLEAU I

Principales études de prévalence des pathologies psychiatriques en milieu carcéral

	Fazel et al. 2002 [5]	Falissard et al. 2006 [8]	Fazel et al. 2012 [6]
<i>Effectif total</i>	22 790	800	33 588
<i>Troubles psychotiques</i>	4 %	17 %	3,7 %
Dont schizophrénie		6,2 %	
<i>Trouble bipolaire</i>	-	3,1 %	
<i>Épisode dépressif majeur</i>	10 %	24 %	11,4 %
<i>Addiction</i>	-	19,1 %	
<i>Troubles anxieux</i>	-	29,4 %	

une certaine mesure, l'amélioration de l'accès aux soins médicaux pour un certain nombre de détenus [2]. Dans ce cadre et compte tenu des observations épidémiologiques évoquées précédemment, les traitements psychotropes sont logiquement au premier plan.

Plusieurs études réalisées dans des maisons d'arrêt françaises ont montré qu'environ un détenu sur deux bénéficiait d'un traitement psychotrope. Le [tableau II](#) reprend les prescriptions de psychotropes à la maison d'arrêt de Loos au 11 août 2006 [11], de Paris-La Santé en 2008 [12] et des prisons provinciales du Québec en 2009 [13] ainsi que les données en population générale française [14]. Assez logiquement, compte tenu de la prévalence élevée des pathologies psychiatriques ([tableau I](#)), les prescriptions de traitements psychotropes en milieu pénitentiaire sont largement supérieures à celles en population générale.

Organisation des soins en milieu pénitentiaire

Devant ces constatations épidémiologiques, de nombreux aménagements ont dû être mis en place afin d'organiser les soins en milieu pénitentiaire. Ainsi, en France, 93 secteurs de psychiatrie interviennent au sein des 175 unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) avec l'appui de 26 services médico-psychologiques régionaux (SMPR), organisés au sein des établissements pénitentiaires et assurant des soins psychiatriques avec consentement. Au total, on comptait, en 2009, 2447 personnels de santé pour environ 65 000 personnes incarcérées [15]. Depuis, de nouvelles structures ont vu le jour : les unités hospitalières spécialement aménagées (UHSA), permettant une prise en charge psychiatrique en hospitalisation complète (avec ou sans consentement) pour des personnes incarcérées. Mais ces aménagements sont loin de répondre pleinement aux besoins de la population carcérale en termes de soins psychiatriques. Et les moyens mis en œuvre, notamment les effectifs médicaux et paramédicaux, restent insuffisants [16].

Des spécificités logistiques doivent aussi être mises en place afin d'assurer l'ensemble du circuit du médicament [17]. En effet, les pharmacies des hôpitaux qui assurent la dispensation des produits pharmaceutiques auprès des unités médicales hospitalières implantées en milieu carcéral [12] doivent adapter préparation, organisation et délivrance des traitements aux contraintes du milieu pénitentiaire (traitements extrêmement nombreux, confidentialité difficile à respecter, circulation limitée, horaires de délivrance stricts) [18]. Ces contraintes sont, de plus, assez variables selon les établissements, d'où une certaine hétérogénéité du circuit du médicament dans les prisons en France. La liste même des spécialités disponibles peut varier d'un établissement à un autre (livrets thérapeutiques différents selon les établissements).

Ce circuit a, cependant, et heureusement, évolué ces dernières années. On peut ici rappeler une période, pas si lointaine, au cours de laquelle l'administration pénitentiaire obligeait la dilution des médicaments et la distribution des traitements en « fioles » dans lesquelles l'ensemble du traitement médicamenteux était écrasé et mélangé à quelques centilitres d'eau, dans un but de contrôle, et au mépris des règles de pharmacologie et de galénique [19].

La prise en charge des troubles psychiatriques en milieu pénitentiaire doit, bien entendu, s'appuyer sur les mêmes recommandations que dans le cadre d'une pratique en milieu libre, notamment en ce qui concerne les aspects pharmacologiques des mesures thérapeutiques mises en place. Pour cela, l'accès, dans les services médicaux au sein des établissements pénitentiaires, à une pharmacopée similaire à celle des établissements hospitaliers classiques nous paraît primordiale.

Spécificités cliniques liées au milieu pénitentiaire : aspects psychiatriques

Le milieu carcéral est extrêmement riche en événements potentiellement stressants mettant les capacités d'adaptation de chaque détenu à l'épreuve au quotidien.

TABEAU II

Répartition des prescriptions des différentes classes de psychotropes en milieu pénitentiaire et en population générale

	Loos 2006 [11]	Paris-La Santé 2008 [12]	Québec 2009 [13]	Population Générale 2005 [14]
Effectif total	582	1337	671	590
Patient sous-psychotrope(s)	48 %	52,9 %	40,3 %	21 %
Hypnotiques	40,9 %	39,3 %	30,7 % ¹	19 % ¹
Anxiolytiques	43,6 %	40,5 %		
Antidépresseurs	20,6 %	11,3 %	27,6 %	6 %
Antipsychotiques	10,7 %	12,2 %	22,7 %	0,8 %
Traitement substitutif aux opiacés	21,3 %	7,2 %	—	—

¹ Ce chiffre correspond à la prévalence des traitements hypnotiques et anxiolytiques.

Anxiété

L'anxiété s'avère un motif de consultation fréquent. L'isolement affectif, la succession d'événements judiciaires (procès, notamment aux assises, comparutions, confrontations), les pressions exercées par l'administration pénitentiaire, constituent de grands pourvoyeurs de symptomatologie anxieuse. Ces réactions, notamment lorsqu'elles font suite à une mauvaise nouvelle apprise au parloir ou par courrier, sont fréquemment retrouvées et peuvent paraître adaptatives. Mais ce caractère « justifié » peut conduire à une minimisation des symptômes. Pourtant, souvent répétés au quotidien, ces événements stressants peuvent être à l'origine de véritables décompensations aiguës (crises suicidaires ou décompensations délirantes [20]), notamment lorsque l'on considère le nombre de détenus ayant une vulnérabilité pour certaines pathologies psychiatriques. On peut citer ici, pour exemple, les fréquentes crises clastiques chez les détenus présentant un déficit intellectuel (dont la prévalence est importante en milieu carcéral : 0,5 à 1,5 % des détenus [21]) pour lesquels la répétition de situations de frustration et de stress se heurte à des capacités d'adaptation souvent limitées, générant parfois des comportements d'agressivité impressionnants pour lesquels les équipes de psychiatrie sont sollicitées.

Il faut également souligner que certaines périodes d'incarcération sont riches en facteurs de stress et donc à risque de décompensation aiguë pour les patients, comme le début d'incarcération, l'approche d'une libération ou d'un transfert, les périodes d'isolement en lien avec des sanctions pénitentiaires (quartier disciplinaire) ou non (quartier d'isolement).

Insomnie : un symptôme fréquent

Parmi les plaintes les plus fréquemment retrouvées auprès des patients, l'insomnie tient une place toute particulière. La demande de traitement hypnotique s'y associe la plupart du temps, avec une attente de réponse thérapeutique immédiate de la part des patients.

En prison, les nuits sont très longues : fermeture des cellules entre 18 et 19 h pour un réveil fixé entre 7 et 8 h. À cela s'ajoutent les conditions d'emprisonnement souvent peu propices à un sommeil de qualité (promiscuité, matelas par terre, hygiène de vie précaire, etc.). Il s'avère alors souvent extrêmement délicat d'évaluer le tableau clinique dans lequel peut s'inscrire le symptôme insomnie. L'évaluation clinique rigoureuse est pourtant fondamentale dans le cas d'une demande qui peut paraître banale. Même si la sollicitation d'un traitement médicamenteux apparaît au premier plan, la recherche de symptômes de la sphère dépressive, d'idées suicidaires ou d'éléments délirants doit être systématique.

Il faut insister ici sur le fait qu'une attitude de réticence du soignant à toute demande de traitement psychotrope émanant de la part d'un patient peut générer un sentiment de rejet chez celui-ci, sentiment qui s'opposera à toute mise en place d'une

alliance thérapeutique correcte et qui limitera l'examen clinique psychiatrique. Il s'agit donc de trouver un équilibre entre prescription médicamenteuse médicalement justifiée, adaptée au patient, et risque lié à la multiplication des traitements médicamenteux. Les questions du devenir des prescriptions et de l'observance au traitement, très difficilement évaluable, sont en effet des problématiques complexes amplifiées par le milieu de détention. Pour certains patients, en situation de précarité extrême au sein de la prison (détenus dits « indigents »), les traitements médicamenteux deviennent une véritable monnaie d'échange pour obtenir des vêtements ou du tabac. Le praticien doit donc rester vigilant pour ce qui est des durées de prescriptions, des délais entre les consultations (nécessitant parfois des renouvellements « automatiques ») ou de la conduite à tenir par rapport au traitement médicamenteux lorsque le patient ne se présente pas en consultation (ce qui demeure parfois indépendant de sa volonté et peut être lié à des problèmes d'organisation de l'administration pénitentiaire).

Suicide

Les passages à l'acte auto-agressifs sont fréquents en milieu pénitentiaire. En 2010, le taux de mortalité par suicide était de 14,6 pour 10 000 placements sous-écrou en France, soit un suicide tous les 3 jours [4]. Il paraît logique de s'interroger sur le rôle des conditions d'incarcérations mais l'insuffisance d'accès aux soins peut également être mise en cause. Le rapport de la commission présidée par le Dr Louis Albrand sur la prévention du suicide en milieu carcéral en 2009, insiste sur les lacunes dans le traitement des troubles psychiques, notamment la dépression. Il met également en avant le fait que la dépression non traitée constitue la première cause de suicide [22]. L'amélioration des moyens à disposition pour la prise en charge des pathologies psychiatriques en milieu pénitentiaire est donc centrale dans la prévention du suicide en prison.

Spécificités cliniques liées au milieu pénitentiaire : aspects addictologiques

Dépendance aux opiacés et traitements de substitution

Les stratégies de substitution, dont les bénéfices thérapeutiques ne sont plus à démontrer [23], tiennent une place substantielle dans la prise en charge des patients atteints de dépendance aux opiacés. La gestion de ces traitements de substitution en milieu pénitentiaire ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes dans la plupart des établissements (distribution peu discrète, liaison parfois complexe avec les structures extérieures, etc.).

Michel et Maguet ont proposé, en 2005, un Guide de bonnes pratiques pour les traitements de substitution en milieu carcéral, qu'ils soient initiés en milieu pénitentiaire ou poursuivis en incarcération [24]. Un certain nombre de points importants

émergent de ce travail quant à la gestion de ces traitements. D'abord, les indications d'initiation et les modalités de prescription sont les mêmes qu'en milieu libre. Cependant, il est important de tenir compte du caractère imposé du sevrage lié à l'incarcération. Pour les patients qui bénéficiaient d'un traitement de substitution avant la détention, toute prescription antérieure devrait être reconduite. Ce cas de figure est assez fréquent avec les « arrivants ». Les auteurs précisent que si l'authentification d'une prescription antérieure est difficile à obtenir chez un détenu qui entre en détention, l'évaluation clinique doit prévaloir et la prescription peut alors être envisagée comme une initiation. En ce qui concerne les modalités de délivrance, l'individualisation et la confidentialité doivent primer sur le contrôle. Elles constitueraient les meilleurs facteurs préventifs du trafic, des pressions et du racket. La confidentialité des soins, peu satisfaisante, est souvent jugée difficile à améliorer dans un contexte de vie en collectivité.

La circulaire Santé-Justice du 5 décembre 1996 relative à la lutte contre l'infection par le VIH en milieu pénitentiaire préconise une délivrance quotidienne de la buprénorphine haut dosage (BHD) et de la méthadone. Cependant, la délivrance pour plusieurs jours peut être envisagée pour les détenus les plus « observants », en particulier dans les grands établissements. Le pilage des comprimés est à éviter, la biodisponibilité n'étant pas garantie et l'efficacité du contrôle restant incertaine.

La prise en charge des patients bénéficiant d'un traitement de substitution doit être globale. Les évaluations sociale et psychologique devraient être systématiquement proposées. Le suivi clinique de ces patients devrait être régulier afin d'éviter les renouvellements automatiques sans évaluation clinique qui s'avèrent extrêmement problématiques mais sont fréquents, compte tenu des effectifs médicaux limités (il s'agit ici d'un aspect que l'on retrouve pour la prise en charge de l'ensemble des pathologies psychiatriques en milieu carcéral). Les contrôles urinaires doivent constituer un outil relationnel plus que de contrôle, ils trouvent surtout leur place en début d'incarcération et dans les situations d'impasse thérapeutique. Pour ce qui est du choix de la molécule, la BHD est considérée comme moins dangereuse que la méthadone en cas de mésusage. Cependant, les prises de méthadone sont plus faciles à contrôler. Il convient également de rester vigilant pour l'association avec les benzodiazépines (qui constitue une contre-indication). Enfin, la perspective de la sortie doit être envisagée dès la première prescription.

Mésusage des traitements psychotropes

Le mésusage est défini par la conférence de consensus de l'HAS de juin 2004 comme la consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives caractérisée par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance [23]. Il peut donc s'agir de prises fractionnées d'un traitement, d'une majoration des doses, d'une polyconsommation (usage concomitant

de plusieurs substances psychoactives), d'injections intraveineuses ou de prises par voie nasale d'un produit pour obtenir un effet psychoactif immédiat [25].

Comme pour l'ensemble des aspects soulignés dans cet article, les mésusages ne sont pas l'apanage du milieu pénitentiaire, mais cet environnement amplifie et donne une visibilité extrêmement accrue à ces phénomènes. Il paraît important de souligner le fait que trafic et mésusages sont courants en milieu libre [26] et que la majorité des trafics en milieu carcéral proviennent de l'extérieur, lors des parloirs, ou encore suite à des jets dans la cours de promenade (les « missiles »).

Les substances illicites constituent une grande partie de ce trafic, en particulier le cannabis, la cocaïne voire l'héroïne. Cependant, de par leur disponibilité et leur utilisation moins « risquée » au niveau pénitentiaire que les drogues illicites, les médicaments psychotropes peuvent également être utilisés de façon détournée. Ainsi, certains patients troquent divers médicaments psychotropes en échange de cigarettes, de vêtements, etc. Ces détenus consomment en général des doses extrêmement importantes de psychotropes, dans un but de sédation massive. Ce type de mésusage donne souvent lieu à des interactions médicamenteuses imprévues ou des surdosages. Ces pratiques constituent donc souvent des mises en danger importantes et les conséquences peuvent être lourdes lorsque des psychotropes sont consommés au cours du travail ou d'activités sportives, par exemple. De plus, des interactions médicamenteuses peuvent survenir, lorsqu'au cours de ces échanges et trocs, certains détenus ne fournissent pas les molécules qu'ils prétendent échanger.

Les traitements de substitution aux opiacés sont particulièrement prisés. Parfois, certains détenus bénéficient d'un traitement de substitution qu'ils prennent uniquement lorsqu'ils ne parviennent pas à se procurer d'héroïne. Ils consomment alors souvent des doses massives et risquent un surdosage. Les pratiques de snif ou d'injection sont également répandues avec ces traitements.

Afin de limiter les mésusages des traitements psychotropes, un certain nombre de mesures peuvent être mises en place. En premier lieu, le suivi régulier des patients et la réévaluation symptomatique sont importants afin d'éviter les renouvellements de prescription automatiques. On peut rappeler ici que la durée d'un traitement hypnotique, selon les recommandations, doit être de 4 semaines et celle d'un traitement anxiolytique par benzodiazépines de 12 semaines. Même s'il s'avère difficile de respecter strictement et rigoureusement ces recommandations, une attention toute particulière doit être portée à la durée de prescription des traitements psychotropes. Le choix de la molécule peut également entrer en considération. Par exemple, l'utilisation du zopiclone, de par sa demi-vie longue, semble plus logique que celle du zolpidem qui peut être utilisé à la recherche d'un effet psychoactif immédiat.

Enfin, en termes de posologie, l'AMM de la molécule choisie doit être respectée. Cette problématique est fréquente, en particulier avec les traitements par benzodiazépines. En cas de recrudescences anxieuses majeures, les traitements anxiolytiques non-benzodiazépines (hydroxyzine notamment) peuvent être utilisés en association. Ces molécules ont souvent mauvaise presse, parmi les patients mais aussi parmi les prescripteurs. Pourtant, leur bénéfice thérapeutique peut s'avérer majeur [27]. L'association de deux benzodiazépines est bien évidemment à proscrire.

Sevrage à l'entrée

Un aspect extrêmement important, à ne pas négliger en ce qui concerne les problématiques de dépendance, est le sevrage des arrivants en milieu pénitentiaire. Il faut souligner que les addictions sont extrêmement fréquentes dans la population carcérale. Ainsi, 34,7 % des détenus seraient en proie à un problème d'addiction, tous produits confondus [28]. Dans une enquête de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) sur la santé des entrants de 1997, près de 32 % déclaraient une consommation prolongée et régulière de drogues (consommation abusive ou dépendance) au cours des 12 mois précédant l'incarcération : 25,6 % consommant du cannabis, 14,4 % des opiacés, 8,9 % de la cocaïne et du crack. Pour l'alcool, la part moyenne de consommateurs abusifs ou dépendants serait de 33,3 % [29]. Le caractère forcé de ce sevrage, inhérent au nouvel environnement, nécessite une vigilance considérable des personnels médicaux et paramédicaux lors de l'entretien d'accueil. Dépendances à l'alcool, aux opiacés ou aux benzodiazépines doivent être recherchées à l'interrogatoire ainsi que des signes de sevrage. Il n'est pas inutile de rappeler que le sevrage en alcool constitue une urgence médicale. Ses conséquences peuvent être lourdes (risque de décès) s'il n'est pas médicalisé. Les recommandations HAS, précisant les modalités d'un sevrage en alcool, doivent être respectées [30].

Cas particulier du tabac

La problématique de substitution ne se limite pas à la dépendance aux opiacés. On sait l'importance que tient le tabac au sein de la population carcérale (80 % des détenus âgés de 18 à 54 ans se décrivaient comme « fumeurs » dans une enquête datée de 2003 [18]) et les conséquences du tabagisme en termes de santé publique sont désormais bien connues [31]. Or, des études ont montré que la réduction tabagique est possible en milieu carcéral avec un traitement de substitution adapté [32], même si les conditions de vie n'y sont pas favorables. Outre les bénéfices attendus sur le plan somatique et financier pour une population au niveau socio-économique souvent précaire, on sait que le sevrage tabagique entraîne une amélioration de la qualité de vie et une diminution du stress [33]. Pouvant apparaître comme une

problématique de second plan dans le contexte de l'incarcération, le sevrage tabagique s'avère donc un enjeu à ne pas négliger dans la prise en charge médicale et psychologique des patients.

Traitements psychotropes et stigmatisation

Malgré un certain nombre d'idées reçues sur l'appétence des patients en milieu carcéral pour les substances psychoactives, les réactions d'opposition ou de réticence au traitement médicamenteux ne sont pas rares. En effet, les patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux, en particulier psychotrope, font fréquemment l'objet d'une stigmatisation de la part des autres détenus mais aussi parfois de l'administration pénitentiaire.

Par ailleurs, la demande de traitement médicamenteux, sédatif notamment, n'émerge pas toujours du patient. Le psychiatre est régulièrement sollicité pour des détenus ayant des troubles du comportement avec agitation, suite à des frustrations ou des conflits avec l'administration pénitentiaire. Il s'agit ici de veiller au risque d'une pratique non-réfléchie qui se caractériserait par une volonté de normalisation des individus. Cet aspect, certes non spécifique de la psychiatrie en milieu carcéral, prend, dans cet environnement, une toute autre dimension lorsque l'on considère les rapports souvent délicats entre soignants et administration pénitentiaire. De plus, cette sollicitation des psychiatres pour les symptomatologies les plus bruyantes se fait souvent au détriment de patients souffrant de pathologies psychiatrique d'intensité sévère au tableau clinique plus discret car moins pourvoyeur d'agitation en détention (épisodes mélancoliques, syndromes catatoniques, schizophrénie déficitaire, etc.).

Le cadre carcéral et certaines habitudes de fonctionnement de l'administration pénitentiaire peuvent aussi rendre délicate la mise en place d'un secret médical rigoureux. Très souvent, le manque de discrétion au cours de la délivrance du traitement ou les « appels » pour l'administration d'un traitement anti-psychotique à action prolongée pointent du doigt les personnes bénéficiant d'une prise en charge psychiatrique. Ceux-ci peuvent hériter d'une réputation de « cachetoné » auprès des autres détenus et font fréquemment l'objet de menaces ou de racket. Ainsi, certains patients refusent-ils parfois tout traitement médicamenteux ou interrompent le traitement mis en place afin de faciliter leur « intégration » au sein de la prison.

La prise d'un traitement psychotrope, notamment les traitements de substitution, peut également entraîner certaines formes de stigmatisation plus ou moins masquées de la part de l'administration pénitentiaire. Ainsi, certains patients désirant s'investir dans une activité professionnelle en détention peuvent se retrouver devant un choix forcé : interrompre un traitement de substitution afin de pouvoir travailler ou renoncer

à tout travail et poursuivre leur traitement, aucun aménagement n'étant possible en termes d'horaires pour permettre une délivrance du traitement de substitution. Ces aspects doivent être bien connus des prescripteurs car ils influent grandement l'observance des patients.

Améliorer la prescription des traitements psychotropes en milieu pénitentiaire

Comme en milieu libre, la prescription d'un traitement psychotrope en milieu pénitentiaire doit s'inscrire dans une prise en charge plus globale et s'articuler avec la psychothérapie et l'éducation thérapeutique.

Éducation thérapeutique

Il nous est apparu important d'insister, dans cette dernière partie, sur l'éducation thérapeutique. Les aspects psycho-éducationnels sont primordiaux dans toute pratique médicale, notamment quand elle s'accompagne d'une prescription médicamenteuse. Ces mesures prennent une dimension essentielle en milieu carcéral au sein duquel les repères environnementaux du sujet sont souvent bouleversés.

L'exemple des règles d'hygiène de sommeil nous a paru assez caractéristique. Comme nous l'avons déjà signalé l'insomnie est une plainte fréquente en milieu pénitentiaire. Aux conditions de vie, souvent difficiles peuvent s'ajouter des habitudes quotidiennes nuisant à un sommeil de qualité. Par exemple, la pratique d'exercice physique (pompes, abdominaux) à la fermeture des cellules, avant le coucher, pour « tuer le temps » est extrêmement répandue. Les horaires de prises de traitements médicamenteux sont également parfois aléatoires. Nombreux sont les patients qui prennent l'intégralité de leur traitement anxiolytique en une prise le soir à 18 h quand

la porte de la cellule se ferme. La crainte d'une nuit trop angoissante et oppressante motive alors la recherche d'un effet sédatif massif voire d'un effet « anesthésiant ». Cette pratique donne lieu, le plus souvent, à des réveils en début de nuit, pouvant majorer des symptômes anxieux ou générer des attaques de panique. Ces périodes peuvent constituer de véritables moments de détresse susceptibles d'aboutir à des passages à l'acte auto-agressifs (scarifications, tentatives de suicides). Le rappel des précautions d'emploi et des règles hygiéno-diététiques peut alors être le vecteur de bénéfices thérapeutiques importants et rapides [34]. Le *tableau III* reprend les principales règles d'hygiène de sommeil qu'il est possible de proposer au patient.

Les explications et règles d'usage doivent, bien entendu, être adaptées au mode de vie en prison. Nous pensons également que si ces règles sont bien formalisées, l'éducation thérapeutique n'en est que plus efficace. Il semble important que l'ensemble de ces mesures soient bien connues des équipes de soin, notamment du personnel infirmier délivrant les traitements, ceci afin d'en permettre une bonne diffusion auprès des patients [35].

Psychothérapie

Il faut rappeler également comme une évidence la place des psychothérapies dans la prise en charge des patients souffrant de pathologie psychiatrique. Cependant, leur mise en place est souvent mise à mal par les contraintes liées à l'organisation du milieu pénitentiaire et les effectifs réduits. Certaines spécificités se dégagent autour de plusieurs aspects quant aux techniques de psychothérapie en milieu carcéral [36]. On gardera à l'esprit, notamment pour les psychothérapeutes médecins, qu'une certaine souplesse peut être nécessaire quant aux prescriptions médicamenteuses, ceci dans les limites des

TABLEAU III

Règles hygiéno-diététiques de sommeil à rappeler au patient

Conseils	À éviter
Se lever à heure régulière	Le lever tardif
Se coucher à heure régulière	Se coucher trop tôt
Favoriser un environnement frais, aéré, calme et plongé dans l'obscurité	La sieste l'après midi
Se relaxer avant l'heure du coucher (lecture, musique calme...)	Les excitants (le café, le thé, l'alcool, certains sodas) après 17 h
Faire de l'exercice en journée mais pas trop tard en soirée (par exemple, pas de pompes après 17 h)	Privilégier des activités calmes pendant la soirée
Privilégier une alimentation équilibrée	Les repas lourds
Respecter les horaires des prises de médicaments	Prendre la totalité du traitement médicamenteux quotidien en une fois

Adapté de [35].

règles pharmacologiques bien évidemment, afin de ne pas centrer les entretiens sur des négociations sans fin.

Adaptations envisageables du traitement psychotrope

Quelques adaptations thérapeutiques et améliorations sont envisageables. Les indications des traitements médicamenteux restent les mêmes qu'en milieu libre c'est-à-dire qu'elles sont conditionnées par l'établissement de diagnostics précis sur des critères validés. Cependant, les spécificités cliniques abordées dans cet article peuvent conduire à la prescription préférentielle de certaines molécules notamment celles comprenant un effet sédatif. En effet, quelle que soit leur action pharmacologique principale, les psychotropes peuvent avoir une dimension sédatrice plus ou moins marquée. On pourra, par exemple, privilégier la prescription de mirtazapine dans un contexte d'épisode dépressif majeur. Ce produit constitue l'un des meilleurs traitements antidépresseurs (rapport efficacité/tolérance) [37] et il est également connu pour favoriser l'endormissement et le sommeil.

Les aspects de galénique peuvent également être pris en considération. Par exemple, un traitement intramusculaire dans le deltoïde peut paraître moins stigmatisant pour un patient qu'un traitement injecté dans le grand fessier.

Conclusion

Compte tenu de leur fréquence, les traitements psychotropes représentent une véritable problématique en milieu pénitentiaire. Ainsi, outre le fait que les caractéristiques de cet environnement nécessitent des aménagements logistiques et organisationnels, leur maniement par les médecins prescripteurs doit aussi tenir compte des spécificités cliniques de la psychiatrie en milieu carcéral. Cependant, le respect des Autorisations de mise sur le marché (AMM) et des recommandations doit rester la

ENCADRÉ 1

Propositions pour améliorer la prescription des psychotropes en milieu pénitentiaire

Recommandations

- Respecter les AMM et les conférences de consensus
- Ne pas négliger l'éducation thérapeutique
- Ne pas négliger les règles hygiéno-diététiques
- Privilégier des molécules sédatives
- Proposer les traitements antipsychotiques retard en IM dans le deltoïde quand cela est possible
- Veiller scrupuleusement au secret médical
- Rappeler aux patients que le secret médical constitue une obligation légale pour les professionnels de santé

règle en milieu pénitentiaire, de la même façon qu'en milieu libre. Il n'y a pas de spécificité carcérale pour la prescription des psychotropes. Il n'est pas inutile de rappeler ici que le rôle de la médecine en milieu carcéral, est de prendre en charge des pathologies et non de prévenir une quelconque récidive. Les spécificités liées au lieu d'exercice ne font donc pas de l'exercice médical en milieu carcéral une spécialité en tant que telle. Cette assertion reste pertinente pour la dimension de prescription médicamenteuse. Enfin, de nombreuses perspectives sont à prendre en considération afin d'améliorer la situation actuelle de la prescription de ces médicaments en milieu carcéral (encadré 1).

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Thomas P, Adins-Avinée C. Psychiatrie en milieu carcéral, 1^{re} ed., Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
- [2] Senon JL. Psychiatrie et prison : toujours dans le champ de l'actualité. Ann Med Psychol Rev Psychiatr 2004;162:646-52.
- [3] Direction de l'administration pénitentiaire. Statistique mensuelle de la population écrouée et détenue en France - situation au 1^{er} janvier 2013; 2013, (http://www.justice.gouv.fr/art_pix/mensuelle_inTERnet_janvier_2013.pdf). [Accès au site le 30/01/2014]].
- [4] Raimbourg D, Huyghe S. Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du Règlement par la commission des lois constitutionnelles, de la législation et de l'administration générale de la république en conclusion des travaux d'une mission d'information sur les moyens de lutte contre la surpopulation carcérale. Assemblée nationale; 2013, (Report 652).
- [5] Fazel S, Danesh J. Serious mental disorder in 23,000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. Lancet 2002;359:545-50.
- [6] Fazel S, Seewald K. Severe mental illness in 33,588 prisoners worldwide: systematic review and meta-regression analysis. BJP 2012;200:364-73.
- [7] Amad A, Adins C. Le bipolaire, la prison et la loi. Lett Psychiatr 2013;9:20-3.
- [8] Falissard B, Loze JY, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. BMC Psychiatry 2006;6:33.
- [9] Rabe K, Prison structure: inmate mortality and suicide risk in Europe. Int J Law Psychiatry 2012;35:222-30.
- [10] David M. Psychiatrie en milieu pénitentiaire. Paris: Presses Universitaires de France (PUF); 1993.
- [11] Cougnenc O. Les prescriptions de médicaments psychotropes à la maison d'arrêt de Loos [Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie spécialisée]. Lille: Université de Lille 2, France : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2007.

- [12] Harcouët L. L'exercice pharmaceutique hospitalier en milieu carcéral. *Ann Pharm Fr* 2010;68:286-90.
- [13] Lafortune D, Vacheret M. La prescription de médicaments psychotropes aux personnes incarcérées dans les prisons provinciales du Québec. *Sante Ment Que* 2009;34:147.
- [14] Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V *et al.* Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/(ESEMeD) en population générale. *Encephale* 2005;31:195-206.
- [15] Thomas P. Santé en prison. *Psychiatrie en milieu carcéral*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012: 7-15.
- [16] Barbier G, Demontes C, Lecerf JR, Michel JP. Prison et troubles mentaux : comment remédier aux dérives du système français ? Commission des lois et de la commission des affaires sociales; 2010, (<http://www.senat.fr/rap/r09-434/r09-434.html>). Report 434. [Accès au site le 30/01/2014]).
- [17] Cabelguenne D, Harcouët L, Aubin F. Le circuit du médicament en milieu carcéral français : état des lieux et principales recommandations en vue de son optimisation. *Pharm Hospitalier* 2006;41:13-23.
- [18] Harcouët L, Hazebroucq G. Particularités de l'exercice pharmaceutique en prison : expérience de la pharmacie de l'Unité de consultations et soins ambulatoires (UCSA) de la maison d'arrêt Paris-La Santé. *J Pharm Clin* 2000;19:149-56.
- [19] Benqué C. La prison, la fiole. *Quasimodo* 1997;2:28-9.
- [20] Soliman A, O'Driscoll GA, Pruessner J, Holahan ALV, Boileau I, Gagnon D *et al.* Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: a [11C]raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2033-41.
- [21] Fazel S, Xenitidis K, Powell J. The prevalence of intellectual disabilities among 12,000 prisoners: A systematic review. *Int J Law Psychiatry* 2008;31:369-73.
- [22] Ministère de la Justice. La prévention du suicide en milieu carcéral – Commission présidée par le docteur Louis Albrand; 2009, (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/094000387/index.shtm>). [Accès au site le 30/01/2014]).
- [23] Haute Autorité de santé. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution; 2004, (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution). [Accès au site le 30/01/2014]).
- [24] Michel L, Maguet O. Traitements de substitution en milieu carcéral : guide des bonnes pratiques. *Encephale* 2005;31:92-7.
- [25] Combris M, Sautereau M, Giret G, Meunier F. Mésusage des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés en milieu carcéral. *Courrier Addict* 2008;10:10-4.
- [26] Sec I, Questel F, Rey C, Pourriat JL. Mésusage de médicaments psychotropes au sein d'une population de gardés à vue à Paris. *Thérapie* 2009;64:129-34.
- [27] Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E *et al.* Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1020-7.
- [28] Obradovic I. Addictions en milieu carcéral – Enquête sur la prise en charge sanitaire et sociale des personnes détenues présentant une dépendance aux produits licites ou illicites ou ayant une consommation abusive, 2003. Saint Denis: OFDT; 2004: 99.
- [29] Coldefy M, Faure P, Prieto M. La santé mentale et le suivi psychiatrique des détenus accueillis par les services médico-psychologiques régionaux. DREES Etudes Resultats 2002;181:1-12.
- [30] Haute Autorité de santé. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Paris: HAS; 1999.
- [31] Hill C, Laplanche A. Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;22:98-100.
- [32] Harcouët L, Balanger S, Meunier N, Mourgues A, Grabar S, Haouili B *et al.* Tobacco reduction in a prison of France. *Rev Med Interne* 2008;29:357-63.
- [33] Le Strat Y, Cozzolino D, Marquez S, Cadranet M, Dubertret C. Smoking cessation among patients with mental disorders. *Rev Prat* 2012;62:350-1.
- [34] Elger BS. Prison life: television, sports, work, stress and insomnia in a remand prison. *Int J Law Psychiatry* 2009;32:74-83.
- [35] Poirrot I. Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. *Ann Med Psychol Rev Psychiatr* 2012;170 :202-7.
- [36] Bertrand M. Les psychothérapies en prison. *Psychiatrie en milieu carcéral*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012: 93-112.
- [37] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373: 746-758.

ADDICTOLOGIE

Gestion des traitements de substitution aux opiacés lorsqu'un antalgique est indiqué

Vincent Laprevote^{1,2}, Pierre A. Geoffroy^{4,5}, Benjamin Rolland^{4,6,7}, Benoît F. Leheup⁸, Paolo Di Patrizio^{1,3}, Olivier Cottencin^{4,5,7}, Raymund Schwan^{1,2,3}

1. CHU de Nancy, centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, 54000 Nancy, France
2. CHU de Nancy, centre d'investigation clinique Pierre-Drouin CIC-Inserm 9501, 54000 Nancy, France
3. Université Lorraine, faculté de médecine, 54000 Nancy, France
4. CHRU de Lille, service d'addictologie, 59000 Lille, France
5. Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France
6. Université Lille Nord de France, département de pharmacologie médicale, EA 1046, 59000 Lille, France
7. Université Lille Nord de France, LNFP EA 4559, 59000 Lille, France
8. CHR de Metz-Thionville, service régional de soins palliatifs, 57000 Metz, France

Correspondance :

Vincent Laprevote, CHU de Nancy, centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, 22 bis, rue de Malzéville, 54000 Nancy, France.
v.laprevote@chu-nancy.fr, vincentlaprevote@hotmail.com

Disponible sur internet le :

■ Key points

Management of opioid maintenance treatments when analgesic treatments are required

Opioid maintenance treatments (OMT) reduce illicit opiate use and its associated risks. They are often prescribed on a long-term basis.

Physiological changes induced by long-term OMT may cause hyperalgesia and cross-tolerance to opioid agonists, which suggests that the dosage of analgesic treatment should be modified in cases of acute pain, especially when an opioid-based analgesia is required.

When treatment with analgesics is necessary, OMT must be maintained, except in exceptional cases.

If a split-dosing schedule is temporarily employed during OMT, the daily dosage should not be increased for analgesic purposes.

Analgesic treatment must be managed differently in case of treatment with buprenorphine or methadone.

■ Points essentiels

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) permettent de réduire la rechute des consommations d'opiacés illicites et les risques qui leurs sont liés. Ils sont souvent prescrits sur une longue durée.

Au long cours, les modifications physiologiques induites par les TSO peuvent entraîner une hyperalgésie et une tolérance croisée entre les différents traitements opioïdes, ce qui nécessite d'adapter la prescription d'antalgiques en cas de douleur aiguë, tout particulièrement s'il s'agit d'antalgiques opioïdes.

Sauf cas particuliers, le maintien d'un TSO reste la règle lorsqu'un antalgique est prescrit.

Si le fractionnement des doses de TSO peut être envisagé temporairement en cas de douleur aiguë, une augmentation de la posologie quotidienne ne doit pas être utilisée à visée antalgique.

En raison de leurs pharmacodynamies différentes, il faut distinguer la conduite à tenir en cas de traitement de substitution par buprénorphine ou par méthadone.

With buprenorphine, non-opioid analgesics should be introduced first, if possible. If this strategy is inefficient or contraindicated, a temporary or definitive switch to methadone should be considered.

In the case of methadone-based OMT, opioid analgesics should be added directly and the dosage should be adapted according to the level of pain reported by the patient.

En cas de traitement par buprénorphine, une stratégie prudente de recours à d'autres moyens antalgiques que les antalgiques opioïdes doit être examinée en première intention. En l'absence d'efficacité ou si un traitement par antalgiques opioïdes est nécessaire, le remplacement de la buprénorphine par la méthadone sera envisagé, à titre provisoire ou définitif.

En cas de traitement par méthadone, les antalgiques opioïdes peuvent être directement ajoutés au TSO. Ils doivent être prescrits à une dose adaptée à la douleur exprimée par le patient.

L'usage des traitements de substitution aux opiacés (TSO) s'est largement répandu après leur introduction en France en 1995. Il concerne actuellement près de 145 000 personnes dont 75 % reçoivent de la buprénorphine haut dosage et 25 % de la méthadone [1]. Ces médicaments ont permis de réduire de nombreux dommages sanitaires et sociaux liés aux consommations d'héroïne et, en particulier, de diminuer de 80 % le nombre de décès par overdose entre 1996 et 2003 [2].

Un TSO n'est pas un traitement transitoire. Il n'a jamais été proposé en France de durée optimale d'utilisation, ni dans leur Résumé des caractéristiques du produit (RCP) [3,4], ni dans la conférence de consensus qui leur a été consacrée [5], mais on sait désormais que leur usage doit s'inscrire sur une longue durée [5]. En pratique clinique, il est ainsi fréquent de rencontrer des patients ayant un traitement de substitution équilibré depuis plusieurs années et bien toléré. La dépendance aux opiacés peut ainsi être considérée comme une pathologie chronique qu'il est désormais possible de stabiliser par un traitement au long cours [6]. Il n'est donc pas rare qu'un patient sous TSO soit confronté à une situation de douleur aiguë ou chronique. Or, un TSO prescrit sur une longue durée entraîne des modifications physiologiques importantes qu'il faut impérativement considérer lors de l'instauration d'un traitement antalgique, a fortiori d'un antalgique opioïde.

Cet article propose une synthèse basée sur une analyse de la littérature mais aussi sur l'expérience clinique des auteurs, avec l'objectif de fournir aux cliniciens une aide dans leurs décisions thérapeutiques lorsqu'ils doivent prescrire un antalgique à une personne sous TSO. Les modifications physiologiques induites par les TSO au long cours et leurs conséquences en termes de contrôle de la douleur seront abordées en premier lieu. Puis une conduite à tenir en matière d'analgesie et de poursuite du TSO, quel que soit le produit employé sera proposée. Enfin, compte tenu des spécificités pharmacologiques de chaque molécule, l'attitude spécifique à adopter en cas de TSO par buprénorphine ou méthadone sera décrite.

Caractéristiques des TSO

La buprénorphine et la méthadone partagent des caractéristiques pharmacocinétiques communes qui justifient leur utilisation en tant que TSO. Elles ont en effet une action à début retardé, ce qui évite l'effet « flash » et donc la recherche de sensations et le risque d'overdose [6]. Par ailleurs, elles possèdent une haute affinité pour les récepteurs opioïdes, ce qui permet, à dose adaptée, une protection d'au moins 24 h avant tout symptôme de sevrage, et réduit le risque de reprise d'héroïne par le patient [7]. Pour toutes ces raisons, buprénorphine et méthadone sont désormais utilisés comme traitement de maintien de l'abstinence aux opiacés illicites. L'objectif final d'abstinence est parfois précédé d'une étape intermédiaire de réduction des consommations, avec pour conséquence une diminution des risques liés à l'usage de ces substances illicites [5].

La méthadone et la buprénorphine ont en revanche des caractéristiques pharmacodynamiques distinctes. La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ , c'est-à-dire qu'elle mime l'action du ligand endogène de ces récepteurs. En revanche, la buprénorphine n'est qu'un agoniste partiel des récepteurs μ : administrée seule, elle mime également l'effet du ligand endogène mais avec une efficacité moindre [8]. Cependant, du fait de sa très haute affinité pour ces récepteurs, elle peut empêcher un agoniste pur de s'y fixer, ce qui lui confère un effet antagoniste par blocage des récepteurs. De ce fait, les interactions de ces deux molécules avec les agonistes opioïdes, qu'ils soient illicites (par exemple, l'héroïne) ou médicamenteux (morphine, oxycodone...), sont différentes [8].

Notons qu'un nouveau TSO est commercialisé en France depuis le début de l'année 2012, l'association buprénorphine-naloxone destinée à diminuer le risque de mésusage de buprénorphine. Lorsqu'elle est absorbée selon son usage habituel, c'est-à-dire par voie sublinguale, seule la buprénorphine agit car la naloxone a une faible biodisponibilité par cette voie [8]. En revanche, en cas de mésusage de cette préparation par voie parentérale, la naloxone est suffisamment biodisponible pour

exercer son effet antagoniste des récepteurs opioïdes [8]. Cet article étant centré sur l'usage normal des TSO, l'association buprénorphine-naloxone est intégrée aux propos sur la buprénorphine.

TSO et douleur

La prise d'un traitement agoniste opioïde sur une longue durée est responsable d'importants remaniements physiologiques du système nerveux central et périphérique. Ainsi, l'emploi prolongé d'antalgiques opioïdes peut entraîner un phénomène d'hyperalgésie, l'organisme devenant plus sensible aux stimulations douloureuses en raison de mécanismes de neuroplasticité touchant le système nociceptif [9]. Cette hyperalgésie est également observée lors de l'emploi prolongé des TSO : les patients sont significativement moins tolérants à la douleur que la population générale, ce qui a été montré pour la méthadone [10,11] comme pour la buprénorphine [12].

Par ailleurs, l'utilisation prolongée d'un agoniste opioïde exogène modifie le fonctionnement du système des opioïdes endogènes, par une désensibilisation des récepteurs opioïdes mais également par des mécanismes complexes de modification de la transmission intracellulaire et de la plasticité synaptique [13]. Ces modifications participent probablement à l'installation d'une tolérance aux opioïdes, c'est-à-dire à une réduction de l'action de l'agoniste opioïde avec la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir l'effet désiré. Ce phénomène a également pour conséquence l'installation d'une tolérance croisée entre les différents agonistes opioïdes [14,15]. Elle a notamment été décrite lors de la prise chronique de méthadone [16] ou de buprénorphine [17].

Lorsqu'un traitement antalgique opioïde est prescrit chez un patient sous TSO, les phénomènes d'hyperalgésie et de tolérance croisée peuvent avoir pour conséquence directe d'imposer des posologies supérieures à celles habituellement utilisées pour obtenir l'effet recherché. Or les prescripteurs sont encore peu familiarisés à cette démarche. Ainsi, une étude autrichienne, menée en double aveugle, [18] a récemment démontré qu'après une césarienne, les femmes recevant un TSO avaient moins accès aux traitements antalgiques opioïdes alors qu'il est démontré qu'elles en ont davantage besoin [19]. La réticence des soignants vis-à-vis des traitements opioïdes a parfois été qualifiée d'« opiphobie » par certains auteurs [20]. Ce réflexe semble particulièrement présent lorsqu'il s'agit de patients recevant un TSO.

Gestion du traitement antalgique, quel que soit le TSO employé

Étant donné qu'un patient recevant régulièrement un TSO peut se montrer plus sensible à la stimulation douloureuse, il convient d'appliquer en toute circonstance un traitement antalgique adapté à l'intensité et au type de douleur exprimée

par le patient. Un traitement antalgique inadéquat pourrait d'ailleurs augmenter le risque de rechute des mésusages d'opioïdes par automédication [21].

Dans cette situation de tolérance croisée potentielle, il est recommandé d'utiliser en première intention des antalgiques non opioïdes (acide acétylsalicylique, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, néfopam), seuls ou dans le cadre d'une analgésie multimodale selon l'intensité et le type de douleur [22].

Toutefois, un recours rapide aux antalgiques opioïdes doit être envisagé si l'intensité de la douleur le nécessite. Il existe dans ce cas deux objections fréquentes à leur utilisation chez un patient sous TSO. En premier lieu, il est parfois mis en avant que les effets neurologiques centraux ou déresseurs respiratoires se potentialisent en cas d'ajout d'un autre opioïde à un TSO, au point de faire courir un risque au patient. Si ce risque existe en théorie, à notre connaissance aucune étude clinique n'a rapporté de majoration des effets neurologiques centraux ou respiratoires lors de l'ajout d'un antalgique opioïde à un TSO. L'utilisation chronique d'agonistes opioïdes entraîne d'ailleurs la survenue d'une tolérance neurologique centrale et respiratoire plus rapide que pour d'autres effets indésirables [14,23], ce qui laisse présager un risque mesuré lors de l'ajout d'un antalgique opioïde à un TSO. Enfin, dans le cadre d'un traitement antalgique conduit selon les bonnes pratiques médicales, la survenue d'une dépression respiratoire ou neurologique centrale est un événement lent [14] qu'une surveillance appropriée permet d'anticiper, surtout si le traitement se déroule en milieu hospitalier. En second lieu, il est parfois objecté à l'instauration d'un antalgique opioïde chez un ancien consommateur d'héroïne qu'il sera impossible de repérer la différence entre une demande d'opioïdes relevant d'une douleur encore non soulagée et d'une requête relevant de l'appétence pour les opioïdes. Cette distinction peut néanmoins être faite de manière fiable, lorsque le clinicien se fie à un jugement clinique objectif basé sur l'évaluation régulière de la douleur, l'observation fine des symptômes de manque et la cohérence de ces signes cliniques par rapport à la cinétique des traitements employés.

Quel que soit le traitement antalgique choisi, il est recommandé de l'administrer à dose efficace, et de le délivrer de manière systématique plutôt qu'à la demande. Cette pratique permet un soulagement constant du patient et ne conditionne pas la prise des antalgiques à la réapparition de la douleur [22]. Elle est particulièrement pertinente en cas de traitement concomitant par un TSO car elle évite l'installation d'une situation de négociation permanente entre le patient et les soignants, source potentielle de conflit et de rejet. Dans tous les cas, l'évaluation régulière de la douleur exprimée par le patient par échelles visuelles analogiques et le maintien d'une attitude professionnelle mais toujours bienveillante sont utiles pour améliorer le confort du patient.

En cas d'utilisation d'agonistes opioïdes, comme antalgique ou comme TSO, la prescription conjointe d'agonistes partiels (buprénorphine) et surtout d'agonistes-antagonistes (nalbuphine) est formellement contre-indiquée car cette double prise peut déclencher un syndrome de sevrage aux opioïdes [24].

Gestion du TSO en cas de traitement antalgique

Lorsqu'un traitement antalgique opioïde devient nécessaire, celui-ci ne doit pas se substituer au TSO qui doit être maintenu aussi souvent que possible. En effet, en cas syndrome de sevrage opiacé, la sensation d'inconfort risque d'augmenter considérablement la perception douloureuse. Si la mise en place d'un antalgique opioïde peut transitoirement prévenir l'apparition de symptômes de sevrage, les TSO, du fait de leur demi-vie longue et surtout de la stabilité de leur liaison aux récepteurs cérébraux, sont les plus à même de les prévenir durablement et donc d'assurer un meilleur confort du patient. Compte tenu de leur profil pharmacologique différent, les conditions de ce maintien sont toutefois différentes, selon que le TSO utilisé est la méthadone ou la buprénorphine. Ces différences sont abordées ci-dessous.

À l'inverse, il est recommandé de ne pas utiliser le TSO habituellement prescrit pour traiter une douleur aiguë, même si méthadone et buprénorphine sont à l'origine des traitements antalgiques. En effet, d'un point de vue pharmacologique, la cinétique des TSO plaide en faveur de cette distinction : si l'effet de prévention du syndrome de sevrage est constant sur au moins 24 h, l'effet antalgique de la buprénorphine ou de la méthadone dure entre 4 et 12 h, ce qui est largement insuffisant pour assurer une analgésie en une prise [25]. Tout au plus pourra-t-on envisager une prise fractionnée du TSO dans la journée, si une efficacité antalgique de celui-ci a été observée dans les heures qui suivent son administration [21]. En outre, les TSO sont des traitements au long cours pour lesquels une stabilité maximale est recherchée [5]. La gestion d'un TSO sur plusieurs années implique de n'envisager les changements de posologie qu'avec une extrême prudence. Par conséquent, une modification de dose au cours d'un épisode douloureux ponctuel risque de déstabiliser les soins au long cours alors qu'il existe des moyens antalgiques plus efficaces et plus faciles d'emploi.

L'insertion dans un programme de soins est un facteur primordial de la prévention des rechutes pour un patient recevant un TSO [26]. En cas d'hospitalisation, prévenir le centre de soins délivrant le TSO ou son médecin prescripteur permet d'obtenir une bonne transmission de l'information sur les soins actuels et le traitement de substitution. Le plan Addictions 2008 a insisté sur la prise en charge hospitalière des addictions et a notamment renforcé l'existence d'équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) dans les centres hospitaliers [27]. Celles-ci sont susceptibles de se déplacer pour assurer la continuité des

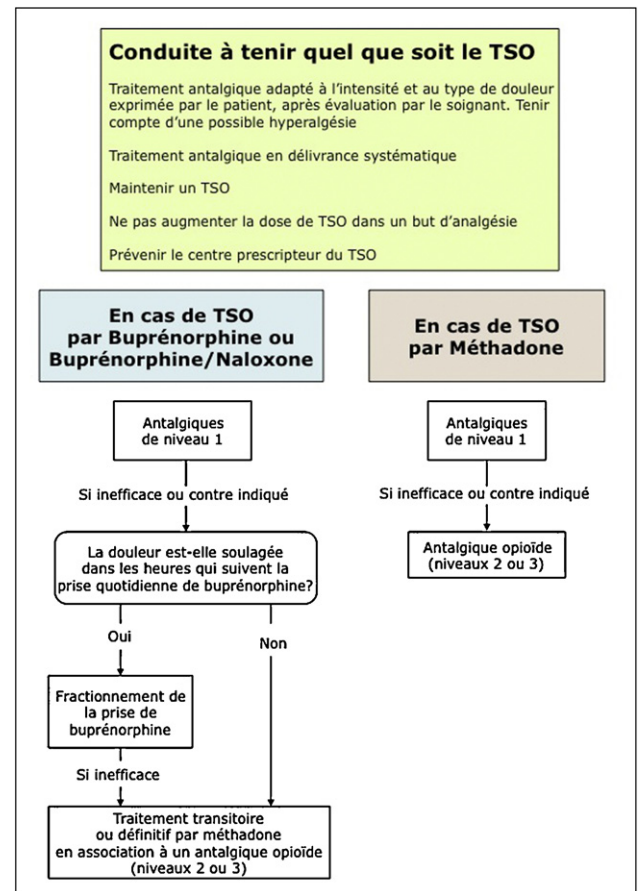


FIGURE 1

Conduite à tenir en cas de traitement de substitution aux opiacés (TSO) par buprénorphine ou méthadone lorsqu'un traitement antalgique est nécessaire

soins addictologiques dans tout service hospitalier qui en fait la demande et peuvent apporter des conseils aux praticiens peu habitués au maniement des TSO.

Conduite à tenir lors d'un traitement par buprénorphine

La *figure 1* résume la conduite à tenir en cas de traitement par buprénorphine. Les données suivantes concernent aussi bien la buprénorphine que l'association buprénorphine-naloxone. Si le principe du maintien d'un TSO est à privilégier en toutes circonstances, la buprénorphine, qui est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes, peut avoir une activité antagoniste par blocage de ces récepteurs si un agoniste opioïde lui est associé. Cela peut se traduire par une perte d'efficacité de l'opioïde antalgique, voire le déclenchement de symptômes de sevrage. En cas de traitement par buprénorphine, il est donc

recommandé, si l'intensité de la douleur le permet, de privilégier les antalgiques non opioïdes, seuls ou en association selon les principes de l'analgésie multimodale. En cas d'inefficacité ou si l'intensité de la douleur nécessite l'utilisation d'antalgiques opioïdes, une hospitalisation peut être organisée afin de contrôler au mieux les risques énumérés ci-dessous.

Certaines équipes nord-américaines proposent, en cas d'efficacité antalgique de la buprénorphine observée dans les 2 h suivant sa prise [21], de la fractionner sur 24 h à dose constante. Cette attitude repose notamment sur le fait que la buprénorphine a une durée d'analgésie plus courte que celle de suppression du sevrage (respectivement, environ 6 et 24 h). Un fractionnement de la posologie avec une prise toutes les 6 h est intéressant en première intention en cas d'inefficacité ou de non-indication des antalgiques non opioïdes. Toutefois, les doses de buprénorphine employées en Amérique du Nord (jusque 32 mg/j) permettent plus facilement cette attitude que celles utilisées en France, limitées à 16 mg/j par l'autorisation de mise sur le marché. En conséquence, cette stratégie de fractionnement doit être rapidement abandonnée en cas d'inefficacité.

Si les mesures décrites ci-dessus se révèlent insuffisantes et si, après évaluation de la douleur exprimée par le patient, un traitement antalgique opioïde s'avère nécessaire, un remplacement de la buprénorphine par de la méthadone peut être envisagé. En France, la primo-prescription d'un traitement par méthadone n'est autorisée qu'en centre agréé ou au cours d'une hospitalisation, tout médecin hospitalier pouvant prescrire un TSO par méthadone [3]. Il n'existe pas d'équivalence de doses entre les deux produits en matière de substitution aux opiacés. La méthadone est initiée en augmentant progressivement la posologie quotidienne : la première prise est recommandée 24 h après la dernière prise de buprénorphine, à une dose de 30 à 40 mg de méthadone, suivie d'une augmentation par paliers quotidiens de 10 mg/j jusqu'à la suppression de tout signe de sevrage [5]. Cette solution a l'inconvénient d'entraîner un risque potentiel de symptômes de sevrage pendant les premiers jours du traitement par méthadone. Il est donc indispensable de prévenir le patient de ce risque. Le recours à la méthadone peut être transitoire auquel cas la buprénorphine est réinstaurée à la fin du traitement antalgique, 24 h après la dernière prise de méthadone [5]. Mais si la situation du patient l'exige, par exemple en cas de mésusage de buprénorphine, la méthadone peut alors être poursuivie. Dans ce cas, un suivi ambulatoire en centre spécialisé est recommandé.

À l'issue des soins, en particulier en cas de sortie d'hospitalisation, une réévaluation médicale rapide reste indispensable afin, d'une part, de permettre une décroissance puis un arrêt du

traitement antalgique lorsque celui-ci devient inutile et, d'autre part, de s'assurer de l'adéquation du TSO à la situation clinique du patient et de son maintien dans le système de soins.

Conduite à tenir lors d'un traitement par méthadone

Le maintien du TSO est une priorité. Il est recommandé de privilégier les antalgiques non opioïdes en première intention et de recourir, autant que possible, à l'analgésie multimodale. En cas d'échec des mesures précédentes ou si l'intensité de la douleur le nécessite, l'administration d'un antalgique opioïde, qui est compatible avec la méthadone, peut être envisagée. Il est parfois nécessaire de réaliser une titration, à l'aide de produits à libération immédiate (sulfate de morphine ou oxycodone), avant de démarrer des traitements à libération prolongée. Une surveillance rapprochée permet d'évaluer l'efficacité antalgique du traitement mais aussi la tolérance de l'association méthadone–antalgique opioïde.

Dès que le traitement antalgique n'est plus utile, une réévaluation médicale à quelques jours est indispensable afin d'assurer son arrêt dans de bonnes conditions et de vérifier que la posologie de méthadone est appropriée.

Conclusion

L'utilisation des TSO est désormais très répandue et contribue à maintenir une stabilisation des patients pendant de nombreuses années. Ces traitements ne sont pas incompatibles avec l'emploi d'antalgiques lorsque ceux-ci sont indiqués. Au contraire, du fait des modifications physiologiques qu'ils entraînent, soulager une douleur aiguë peut nécessiter des doses d'antalgiques plus importantes que prévues. Dans ce cas, le maintien d'un TSO doit être favorisé autant que possible. Les stratégies antalgiques diffèrent selon le produit utilisé, méthadone ou buprénorphine, ainsi que les conduites à tenir. Avec la méthadone, la stratégie d'analgésie est très proche de celle développée pour tout patient, à la condition d'une surveillance clinique efficace. Dans tous les cas, l'appel aux équipes de liaison spécialisées dans les problématiques de toxicomanies permet un meilleur maintien dans le dispositif de soins. Une prise en charge volontariste de la douleur des patients sous TSO est donc d'autant plus indispensable qu'elle favorise la mise en place d'un cadre de soins efficace et serein.

Déclaration d'intérêts : Vincent Laprevote déclare avoir animé des conférences pour le laboratoire Reckitt Benckiser. Olivier Cottencin déclare avoir présidé des conférences pour le laboratoire Bouchara Recordati. Raymund Schwan déclare avoir animé des conférences pour les laboratoires Reckitt Benckiser et Bouchara Recordati.

Références

- [1] OFDT. Drogues, chiffres clés - 4^e éd. 2012. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/dce/dcc12.htm>.
- [2] Emmanuelli J, Desenclos JC. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996–2003. *Addiction* 2005;100:1690-700.
- [3] Afssaps. Résumé des caractéristiques du produit méthadone 40 mg sirop; 2011.
- [4] Afssaps. Résumé des caractéristiques du produit subutex 8 mg comprimé sublingual; 2011.
- [5] ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *Alcool Addictol* 2004;26:4-394.
- [6] Krantz MJ, Mehler PS. Treating opioid dependence growing implications for primary care. *Arch Intern Med* 2004;164:277-88.
- [7] Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD002209.
- [8] Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:S13-27.
- [9] Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145-61.
- [10] Doherty M, White JM, Somogyi A, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-6.
- [11] Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K, Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:237-45.
- [12] Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:139-46.
- [13] Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 2008;154:384-96.
- [14] Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998;81:58-68.
- [15] Pasternak GW. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:67-70.
- [16] Doherty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A *et al.* Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001;93:155-63.
- [17] Schuh KJ, Walsh SL, Stitzer ML. Onset, magnitude and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;145:162-74.
- [18] Höfllich AS, Langer M, Jagsch R, Bäwert A, Winklbaier B, Fischer G *et al.* Peripartum pain management in opioid dependent women. *Eur J Pain* 2011;16:574-84.
- [19] Meyer M, Wagner K, Benvenuto A, Plante D, Howard D. Intrapartum and postpartum analgesia for women maintained on methadone during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:261-6.
- [20] Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1985;5:163-73.
- [21] Alford DP, Compton P, Samet J. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127-34.
- [22] OMS. Traitement de la douleur cancéreuse. 2^e éd., complétée par une analyse des problèmes de mise à disposition des opioïdes. Genève: OMS; 2007.
- [23] McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW *et al.* Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non cancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231-56.
- [24] Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Antagonist effects of nalbuphine in opioid-dependent human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:929-37.
- [25] Faymonville ME, Libbrecht D. Transdermal buprenorphine: a current overview of pharmacological and clinical data. *Rev Med Liege* 2008;63:671-6.
- [26] McLellan AT, Arndt IO, Metzger D, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993;269:1953-9.
- [27] MILDIT. Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008–2011. Paris: La Documentation française; 2008.



L'abstinence? Oui... mais avec modération! Quatre raisons pour de nouvelles recommandations nationales sur l'alcoolodépendance

Abstinence? Yes, but with moderation!

Four reasons for new national recommendations on alcohol-dependence

B. Rolland, C. Bence**, O. Cottencin****

Les données épidémiologiques dont nous disposons aujourd'hui montrent qu'il existe manifestement des profils très variés de patients alcoolodépendants, avec des trajectoires évolutives et un pronostic parfois radicalement opposés. Pourquoi alors continuer à imposer le modèle historique néphaliste de prise en charge, avec pour objectif unique l'abstinence, qui semble aujourd'hui trop rigide pour répondre au mieux à un panel de situations très différentes ? Il serait indispensable que la communauté addictologique française débâte de ces questions aussi actuelles que fondamentales. Et souhaitable qu'elle se positionne clairement sur cette question dans un texte officiel de consensus.

Loss of control over alcohol drinking is a fundamental feature of alcohol-dependence. In the 1970's, a boisterous debate had taken place within the specialists to determine whether this loss of control is permanent and irrevocably condemns patients to a lifelong abstinence from alcohol. Controlled-drinking programs emerged as interesting alternatives for helping some of the alcohol-dependent patients to fight against loss of control. In 2001, official French guidelines on alcohol-dependence were published. This document did not say a word about the previous international debate, and clearly opted for defining abstinence as the only credible treatment goal. More than 10 years later, 4 types of arguments should prompt to think that new guidelines are needed.

- Recent epidemiological data show that there are actually many types of alcohol-dependent patients, with very heterogeneous profiles and various outcomes. Among the patients, it seems that a minority, maybe 10 to 25%, may regain a lasting control over alcohol drinking.
 - Official national statements require being based on thorough methodological work, including a deep and transparent analysis of the medical literature. The 2001 official recommendations on abstinence care programs did not result from such a systematic approach.
 - All around the world, numerous foreign official guidelines now propose using controlled drinking care schemes, which are not supposed to be applied instead of abstinence-based programs, but should complete them and be proposed to patients who are not willing to maintain abstinence at a given stage.
 - Fulfilling the patient-drawn care strategy is the new global approach in current health policies, since the World Health Organization promotes the concept of empowerment, which aims at banishing "doctor knows best" approaches.
- Consequently, it appears that the classical "only-abstinence" system may be well-fitted for some specific types of patients, but should also be completed by other care offers, which may include controlled drinking programs.

LES RECOMMANDATIONS OFFICIELLES DE 2001

La perte de contrôle de la consommation d'alcool est l'une des caractéristiques fondamentales de l'alcoolodépendance. L'aspect définitif ou non de cette perte de contrôle est une question qui fait depuis longtemps débat parmi les spécialistes. En France, les recommandations officielles de 2001 soutiennent le principe d'une abstinence absolue: "L'objectif absolu d'une

abstinence complète, sans rechutes et définitive est-il le seul raisonnable? S'il ne constitue pas un but en soi – le but étant une vie qui satisfasse le sujet –, il apparaît comme évidemment le seul critère objectif de l'interruption de la dépendance. Le jury reste extrêmement prudent sur la possibilité de se satisfaire d'une simple diminution quantitative et qualitative. En effet, l'alcoolodépendant reste toujours beaucoup plus menacé par le maintien d'une consommation, même modérée, que par une abstinence totale.

Mots-clés : Alcoolisme/classification, Alcoolisme/réhabilitation, Alcoolisme/thérapie, Conférence de consensus, Tempérance

Keywords : Alcoholism/classification, Alcoholism/rehabilitation, Alcoholism/therapy, Consensus Development Conferences as Topic, Temperance

Le retour à une consommation non problématique, si elle reste possible, constitue toujours une menace potentielle. Le taux très élevé de rechutes avec reprise d'alcoolisation justifie cependant qu'un raisonnement binaire, abstinence totale ou échec lié au maintien d'une consommation d'alcool, soit relativisé. Le consensus du jury repose sur l'importance de l'accompagnement du sujet dans son parcours toujours difficile fait de succès et d'obstacles, de dépendance partielle avant l'indépendance et sur le maintien d'une aide malgré ce qui peut être considéré comme un échec. Il faut tout faire pour déculpabiliser la personne, car toute période d'abstinence est toujours une avancée (1). Quels sont aujourd'hui les principaux éléments justifiant de reconsidérer cette position ?

DES ÉVOLUTIONS TRÈS DIFFÉRENTES

Premier élément : les patients alcoolodépendants ont en réalité des profils évolutifs très différents. Dans les années 1950, on estimait que "l'alcoolique" était devenu biologiquement incapable de reprendre une consommation raisonnable d'alcool, ce qui nécessitait donc une vie dans l'abstinence (2). **Pierre Fouquet**, fondateur de l'alcoologie française, écrivait au patient : "Vous êtes devenu 'alcoolergique', ce qui veut dire que votre organisme ne peut plus supporter normalement l'alcool. (...) Vous ne pouvez prétendre à reconquérir une tolérance normale à l'alcool" (3). D'autres auteurs avaient pourtant montré que certains individus pouvaient "réapprendre" à boire normalement (4, 5). Dans les années 1970-1980, des débats houleux agitent la communauté internationale sur cette question, menant à ce qui fut appelé "the great controlled drinking controversy" (la grande controverse sur la consommation contrôlée) [6]. En 1988, dans un article d'*Addiction*, la plus importante revue mondiale d'addictologie, le professeur anglais **Tim Stockwell** résumait les données disponibles et concluait que la consommation contrôlée paraît possible chez certains patients, en fonction de facteurs individuels restant à préciser (7).

* Praticien hospitalier, service d'addictologie, CHRU de Lille.

** Assistante des hôpitaux, service d'addictologie, CHRU de Lille.

*** Professeur des universités – Praticien hospitalier, service d'addictologie, CHRU de Lille, université Lille Nord de France.

Dans la dernière décennie, de nombreux travaux ont étudié plus en détails les trajectoires individuelles des patients alcoolodépendant, que ce soit avec ou sans suivi médical. Ces études montrent qu'il n'existe pas de profil évolutif unique. Une partie minoritaire mais non négligeable de patients semble, en effet, pouvoir revenir à une consommation maîtrisée et stable d'alcool. Les données les plus importantes sur le sujet sont issues d'une immense cohorte américaine de plus de **40 000 patients** appelée **NESARC** (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*) [8]. À partir de la NESARC, un travail rétrospectif portant sur 4422 sujets anciennement alcoolodépendants, a montré que 17,7 % d'entre eux étaient restés en consommation contrôlée lors de l'année précédant l'évaluation (9). Au sein du même échantillon de patients suivi pendant 3 ans, il a ensuite été constaté que 51 % des patients en consommation contrôlée à 1 an avaient développé à nouveau des signes de dépendance (10). Pour une description plus détaillée et en français de ces travaux, le lecteur pourra consulter un article paru cette année dans la *Presse Médicale* (11). Les données européennes semblent corroborer les constatations américaines. La cohorte catalane d'**Antoni Gual**, qui a étudié pendant 20 ans le parcours de 850 patients alcoolodépendants, montre que 23 % d'entre eux étaient arrivés à maintenir une consommation non problématique pendant une période de 5 à 10 ans, et 10 % d'entre eux sur une période de 10 à 20 ans (12). Il reste cependant difficile de savoir quels sont, parmi les patients, ceux qui vont pouvoir arriver à boire de nouveau de façon maîtrisée (13). Certains travaux suggèrent que les facteurs sociaux sont importants, les sujets issus de milieux favorisés arrivant manifestement mieux à revenir à une consommation contrôlée d'alcool que ceux se trouvant en situation précaire (14). D'autres facteurs péjoratifs ont été suggérés, comme un âge plus avancé, la présence de comorbidités psychiatriques et en particulier de troubles de personnalité de type impulsif (15). L'atteinte des fonctions exécutives induite par l'alcool chez certains sujets pourrait également influencer la capacité à reprendre une consommation contrôlée, même si ce point reste à démontrer. Quoi qu'il en soit, il semble qu'il ne soit désormais plus possible de définir un profil type de patient alcoolodépendant, avec une évolution inéluctable et une prise en charge standard, comme le modèle "*fouquetien*" le proposait. Pour correspondre aux données scientifiques actualisées, les recommandations officielles devraient être plus souples, et offrir une gamme de prises en charge plus diversifiée, qui devra au préalable se fonder sur une analyse critique de la littérature.

INDISPENSABLE: L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Les recommandations officielles doivent se fonder sur une analyse critique de la littérature internationale. Lors des conférences de consensus, qu'elles soient françaises ou internationales, les experts doivent effectuer un travail de tri et d'analyse de la littérature médicale, aussi transparent et rigoureux que possible. De la même façon, les recommandations officielles qui résultent de la conférence doivent aussi se fonder sur ces règles, pour leur assurer un haut niveau de qualité et de légitimité scientifiques, mais aussi pour éviter que les prises de position finales ne soient influencées par le parti pris de tel ou tel groupe d'experts (16). Il s'agit ainsi d'une nécessité à la fois méthodologique et éthique.

Afin d'appliquer ce principe aux recommandations françaises, la **HAS** a publié en 2000 un **outil méthodologique** qui sert depuis de base de travail lors des conférences de consensus (17). La conférence de 2001 sur l'alcoolodépendance utilise d'ailleurs cet outil, lequel est mentionné en introduction du document final. Toutefois, le paragraphe justifiant un objectif thérapeutique d'abstinence définitive ne semble pas avoir suivi les règles méthodologiques imposées par l'HAS, car la littérature de l'époque n'y est ni citée ni discutée, et il n'est, par ailleurs, pas possible de savoir de quelles données proviennent les affirmations médicales que l'on retrouve dans ce paragraphe. De futures recommandations sur le sujet devraient suivre les règles de bonnes pratiques scientifiques et procéder d'un examen exhaustif, rigoureux et transparent de la littérature médicale. En cas de données contradictoires au niveau international, si les experts estiment que des positions tranchées doivent être prises, celles-ci devront être systématiquement justifiées (17).

L'application de ce type de règles devrait ainsi permettre d'assurer à de futurs consensus français sur l'alcoolodépendance d'acquiescer un niveau de qualité scientifique équivalent à celui que l'on trouve désormais dans nombre de recommandations officielles de pays étrangers, ou bien dans des *guidelines* récentes issues de sociétés savantes internationales, lesquelles proposent des schémas de prise en charge plus diversifiés et plus détaillés que la position française officielle de 2001.

DES SCHÉMAS DE CONSOMMATION CONTRÔLÉE

Dans toutes les recommandations étrangères sur l'alcoolodépendance, l'objectif d'abstinence demeure un élément central de la prise en charge. Toutefois, dans nombre de ces

documents, des stratégies de consommation contrôlée sont également envisagées. Le plus souvent, elles s'intègrent à des approches de réduction des dommages, comme dans **les recommandations britanniques** (18), ou encore **les recommandations de l'université américaine de Harvard**, qui rappellent que, lorsque un patient souhaite seulement réduire sa consommation, cela peut être le moyen de le faire entrer dans un processus de soins et que, pour cette raison, il faut souscrire à sa demande (19). Les recommandations de la **Fédération mondiale de psychiatrie biologique** soulignent toutefois qu'il n'est pas encore démontré que les programmes de consommation contrôlée permettent aux patients de maintenir un usage simple d'alcool de manière prolongée, et que, pour cette raison, il est préférable que ces programmes restent pour l'instant un mode d'entrée dans les soins et soient réservés à des patients refusant de maintenir une abstinence à l'alcool.

Les recommandations australiennes partent d'un point de vue radicalement différent. Elles se fondent sur des travaux montrant que le succès de la prise en charge est nettement accru lorsque le patient fixe lui-même les objectifs de soins (20). Ainsi, elles proposent que la prise en charge de tout patient alcoolodépendant repose sur des objectifs prédéfinis avec lui, et comprenant les schémas à mettre en œuvre en cas d'échec de l'objectif initial ou précédent qu'il avait fixé.

Il semble qu'au niveau international le débat ne soit plus de savoir s'il faut intégrer des stratégies de réduction de consommation dans la prise en charge des patients, mais de déterminer dans quelles situations elles doivent être appliquées. L'approche proposée dans les recommandations australiennes semble plus ouverte que les autres textes aux stratégies de réduction de consommation, puisqu'elle ne les restreint pas à un choix "*par défaut*". Elle a également l'intérêt de s'inscrire dans la droite ligne des nouveaux paradigmes de prise en charge promulgués par l'OMS, visant à faire du patient, et non plus du médecin, le véritable chef d'orchestre de sa prise en charge médicale.

RÉAPPROPRIATION DE LA DÉCISION ET RESPONSABILISATION

Les stratégies de réduction de consommation trouvent leur place dans le concept d'**empowerment** promu par l'OMS. C'est un concept difficile à traduire littéralement en français. Il implique à la fois la notion de "*réappropriation de la décision*" et celle de "*responsabilisation*". Il a été développé depuis une vingtaine d'années dans le domaine de la santé, en particulier pour améliorer l'implication des patients atteints de maladies chroniques dans leur prise en charge



(21, 22). Il propose une refonte totale de la relation médecin-malade, et vise à éradiquer le paternalisme médical, ou selon l'expression de l'OMS, l'aspect "doctor-knows-best" ("le médecin sait mieux") que l'on peut parfois retrouver dans l'interaction entre un médecin et son patient (23).

La notion d'*empowerment* paraît s'intégrer parfaitement dans la culture de réduction des dommages qui s'est progressivement imposée en addictologie, suite aux nombreux succès de santé publique que cette politique de santé a pu obtenir dans le champ des toxicomanies (24). La réduction des dommages est, elle aussi, une approche pragmatique qui vise d'abord à ne pas fermer la porte au patient, pour faire avec ce que celui-ci apporte comme projet initial, et prendre le temps ensuite de retravailler avec lui ce projet une fois qu'un lien de confiance a pu se construire (25). Chez les usagers d'héroïne, la mise en place de soins orientés vers un objectif de réduction des dommages a permis de passer d'un système prônant et organisant uniquement l'arrêt de la drogue à un dispositif beaucoup plus diversifié, qui essaie de se calquer au maximum sur la demande initiale de l'utilisateur (24). Ce nouveau type d'approche ne remet absolument pas en question le fait que l'arrêt définitif du produit est l'objectif idéal à atteindre, mais part du principe que cet objectif ne pourra pas être atteint ni même visé par tous les patients, et qu'il faut fixer dans ce cas des objectifs intermédiaires pour ne pas exclure ces patients des prises en charge (25). L'application des principes de réduction des dommages aux problèmes d'alcool a déjà fait l'objet de travaux théoriques dans le cadre desquels les approches de consommation contrôlée ont été proposées (26). C'est d'ailleurs, comme on l'a vu, l'optique retenue dans de nombreuses recommandations internationales pour justifier des stratégies de consommation contrôlée.

CONCLUSION

Le modèle néphaliste (du grec ancien νηφάλιος, "sobriété", soit abstinence absolue de tout alcool, liquide, nourriture où il y a de l'alcool) a permis à l'alcoologie d'après-guerre de se construire comme une discipline à part entière. Toutefois, fondé sur une représentation monolithique du patient alcoolodépendant, il ne correspond pas aux données épidémiologiques réelles. Ces données suggèrent en effet qu'il existe manifestement des profils très variés de patients alcoolodépendants, avec des trajectoires évolutives et un pronostic parfois radicalement opposés. Le modèle historique de prise en charge semble donc trop rigide pour répondre au mieux à un panel de situations aussi différentes.

Le débat actuel ne se situe en aucun cas autour de la question "abstinence pour tous" ou "modération pour tous". Les questions qui se posent sont plutôt "abstinence pour qui ?" et "modération pour qui ?". Dans la plupart des pays étrangers, l'entrée de programmes de réduction de consommation dans les soins s'est faite par la porte de la réduction des dommages, c'est-à-dire comme une stratégie de moindre mal privilégiant le souci de ne pas exclure des soins les patients récalcitrants à l'arrêt de l'alcool. D'autres choix existent, comme l'illustrent les recommandations australiennes proposant une prise en charge au plus près des souhaits du patient, avec la possibilité de revoir la stratégie avec lui en cas d'échec des objectifs initialement fixés.

Il serait non seulement intéressant mais également indispensable que la communauté addictologique française débâte de ces questions aussi actuelles que fondamentales, et qu'un positionnement soit clairement argumenté dans un texte officiel de consensus. Ce texte devra tenir compte des exigences actuelles en matière de justification scientifique, et devra prendre en compte les recommandations de l'OMS qui insistent désormais sur la nécessité que les projets de soins soient définis par le patient lui-même, à partir d'une information éclairée prodiguée par son médecin.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Pr Henri-Jean Aubin pour ses conseils bibliographiques sur le sujet.

B. Roland déclare avoir des liens d'intérêts avec Ethypharm et Lundbeck.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé, Société française d'alcoologie. Conférence de consensus 7 et 8 mars 2001 : modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/alcool2.pdf>
2. Jellinek EM. The disease concept of alcoholism. New Haven : Hillhouse Press, 1960.
3. Fouquet P. Lettres aux alcoolistes. Paris : PUF, 1956.
4. Sobell MB, Sobell LC. Alcoholics treated by individualized behavior therapy: One year treatment outcome. Behav Res Ther 1973;11:599-618.
5. Sobell MB, Sobell LC. Second year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behavior therapy: results. Behav Res Ther 1976;14:195-215.
6. Fox V. Editorial: The controlled drinking controversy. JAMA 1976;236:863.
7. Stockwell T. Can severely dependent drinkers learn controlled drinking? Summing up the debate. Br J Addict 1988;83:149-52.
8. National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Disponible en ligne : <http://aspe.hhs.gov/hsp/06/catalog-ai-an-na/nasarc.htm>
9. Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001-2002. Addiction 2005;100:281-92.
10. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission

from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:2036-45.

11. Rolland B, Laprevote V, Geoffroy PA, Guardia D, Schwan R, Cottencin O. Abstinence dans l'alcoolodépendance: approche critique et actualisée des recommandations nationales de 2001. Presse Med 2013;42(1):19-25.
12. Gual A, Bravo F, Llagoña A, Colom J. Treatment for alcohol dependence in Catalonia: health outcomes and stability of drinking patterns over 20 years in 850 patients. Alcohol Alcohol 2009;44:409-15.
13. Hasin D. Still difficult to know what alcohol dependent individuals can return to controlled drinking: comments on Dawson et al. (2005). Addiction 2005;100:295-6; discussion 296-8.
14. Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. Addiction 2003;98:1043-51.
15. Moss HB, Chen CM, Yi HY. Prospective follow-up of empirically derived Alcohol Dependence subtypes in wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC): recovery status, alcohol use disorders and diagnostic criteria, alcohol consumption behavior, health status, and treatment seeking. Alcohol Clin Exp Res 2010;34:1073-83.
16. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Institute of Medicine of the National Academies 2011. Disponible en ligne : <http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Clinical%20Practice%20Guidelines%202011%20Insert.pdf>
17. Haute Autorité de santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations 2000. Disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 2011. Disponible en ligne : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53191/53191.pdf>
19. The Harvard Medical School Family Health Guide. Alcohol abstinence vs. moderation 2009. Disponible en ligne : <http://www.nice.org.uk/CG115>
20. Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems 2009. Disponible en ligne : [http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/76AE6384CE9A3830CA2576BF00307F8/\\$File/DEZEM_Alcohol%20Guide_FA.pdf](http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/76AE6384CE9A3830CA2576BF00307F8/$File/DEZEM_Alcohol%20Guide_FA.pdf)
21. Minkler M. Personal responsibility for health? A review of the arguments and the evidence at century's end. Heal Educ Behav Off Publ Soc Public Heal Educ 1999;26:121-40.
22. Fagherazzi-Pagel H. Empowerment. ChroniSanté 2013. Disponible en ligne : <http://chronisante.inist.fr/?Empowerment>
23. World Health Organization – Europe. Empowering patients 2012. Disponible en ligne : <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/sections/news/2012/4/empowering-patients>
24. Institut de recherches spécialisées pour la formation, l'information, la prévention et la recherche sur la toxicomanie. Traitements de substitution. Histoire, étude, pratique. Paris : L'Harmattan, 2000.
25. Marlatt GA. Harm reduction: come as you are. Addict Behav 1996;21:779-88.
26. Marlatt GA, Witkiewitz K. Harm reduction approaches to alcohol use: health promotion, prevention, and treatment. Addict Behav 2002;27:867-86.

Trouble de l'usage d'alcool : dépistage, évaluation et principes de prise en charge

Alcohol use disorder: identification, assessment and treatment planning

B. Rolland*



Depuis une dizaine d'années, les troubles de l'usage d'alcool (TUAL) ont connu une évolution progressive de leurs modalités d'évaluation clinique et de leur nosographie officielle. L'article précédent avait pour ambition d'expliquer pourquoi l'utilisation de nouveaux outils descriptifs et diagnostiques était devenue indispensables au plan théorique et scientifique (1). Il est également important de comprendre comment ces nouveaux outils peuvent trouver leur place dans la pratique quotidienne, et permettre de mieux évaluer les patients et de favoriser une prise en charge davantage personnalisée.

Si les schémas proposés ici se basent en grande partie sur des données de littérature internationale et sur des recommandations récentes publiées par des sociétés savantes ou des autorités de santé officielles de pays étrangers, ils n'ont pas encore de caractère

validé en France et doivent donc être considéré par le lecteur comme des propositions, des pistes de réflexion, destinées à éclairer sa connaissance et sa pratique personnelle, en fonction de critères sur lesquels se baseront possiblement, en partie, les recommandations cliniques à venir en France.

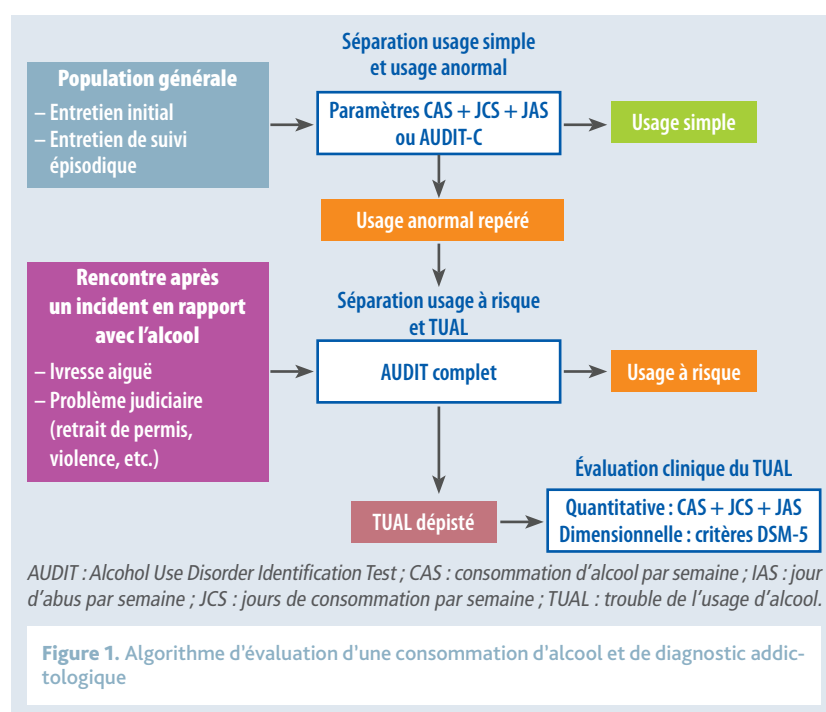
Étapes du dépistage et de l'évaluation en population générale

Les différentes étapes proposées ici sont résumées dans la *figure 1*.

Dépister une consommation d'alcool dépassant l'usage simple

Le recueil complet des antécédents addictologiques doit faire partie de l'interrogatoire systématique lors de l'entretien médical avec un nouveau patient. La consommation d'alcool est extrêmement fréquente en population générale, et il est important de savoir détecter les patients qui ont un profil de consommation anormale au sein d'une masse de sujets rapportant un usage simple d'alcool.

Pour bien évaluer une consommation d'alcool, 3 paramètres simples peuvent être recueillis de façon systématique : la consommation d'alcool moyenne par semaine (CAS), le nombre de jours de consommation d'alcool par semaine (JCS) et le nombre de jour d'abus d'alcool par semaine (JAS). Ces items sont décrits dans l'article précédent (1). L'*Alcohol Use Disorders Identification Test alcohol consumption questions* (AUDIT-C) est un outil structuré qui reprend ces 3 items et qui est donc très utile pour le dépistage systématique (2), en particulier pour les médecins qui n'ont pas encore un usage régulier



Points forts⁺⁺

- » Les nouveaux outils de repérage et d'évaluation du trouble de l'usage d'alcool (TUAL) permettent de dépeindre finement des situations cliniques en pratique souvent très hétérogènes.
- » Trois étapes successives sont nécessaire pour évaluer une consommation d'alcool : repérer un mésusage d'alcool, différencier "usage à risque" et TUAL, et évaluer la sévérité du TUAL.
- » La prise en charge de l'usage à risque et des formes débutantes de TUAL relève de la médecine générale.
- » L'apparition d'un TUAL plus sévère doit faire orienter vers un service spécialisé.

Mots-clés

Troubles de l'usage d'alcool
Dépistage
Évaluation
Prise en charge

des paramètres utilisés au quotidien. L'utilisation de l'AUDIT-C a été décrit dans l'article précédent (1). Un score supérieur à 5 à l'AUDIT-C suggère au moins 1 usage à risque et doit alors faire rechercher systématiquement des critères de TUAL.

Comment dépister un TUAL lorsqu'une consommation anormale est repérée ?

Cette étape doit être abordée en cas de profil de consommation à risque repéré, ou bien d'emblée pour un patient dont la consommation d'alcool a entraîné un problème social ou médical récent (dispute conjugale, retrait de permis, ivresse rapportée, etc.). L'utilisation de l'AUDIT complet à 10 items, précédemment décrit (1), est alors utile pour différencier un usage à risque d'un TUAL. En cas de score supérieur à 9, un TUAL est suspecté et doit être alors plus finement analysé à l'aide des paramètres décrits ci-dessous. En cas de dépistage négatif, la consommation d'alcool du patient est considérée comme un "usage à risque", dont l'abord de prise en charge est détaillé en plus loin.

Comment évaluer cliniquement un TUAL une fois dépisté ?

Lorsqu'un TUAL est repéré, il est important d'évaluer précisément les aspects cliniques impactés, à l'aide d'une approche à la fois dimensionnelle et quantitative. Cette évaluation permet de donner un niveau précis de la gravité du TUAL, mais aussi de définir avec le patient des objectifs de prise en charge spécifiques à chaque problématique clinique. Elle nécessite préalablement de connaître les répercussions somatiques et psychiatriques du TUAL.

◆ Évaluation dimensionnelle du TUAL

L'évaluation catégorielle se fait par le repérage des critères cliniques du DSM-5 détaillées dans l'article précédent (1) [figure 2, p. 68]. Chaque critère présent peut être considéré comme un indice qualitatif du TUAL, qu'il est important de repérer, et sur lequel on peut travailler avec le sujet en tant qu'objectif sectorisé de la prise en charge. En plus

de l'aspect descriptif fin apporté par les dimensions cliniques du DSM-5, le nombre de critères présents peut également être additionné pour donner un aperçu quantitatif de la sévérité du TUAL et retenir son diagnostic (3). Un TUAL est en effet théoriquement présent lorsqu'il existe au moins 2 dimensions cliniques chez le patient. Il est dit "léger" pour 2 ou 3 critères, "intermédiaire" pour 4 ou 5, et "sévére" à partir de 6 critères présents (3).

◆ Évaluation quantitative du TUAL

L'évaluation quantitative du TUAL complète l'analyse dimensionnelle fournie par les critères DSM-5. Elle comprend le nombre cumulé de critères DSM-5, qui donne la sévérité du TUAL, mais aussi les indices de consommation (CAS, TCS, TAJ) définis précédemment (1), qui ont une valeur pronostique importante, et qui pourront également être utilisés dans les objectifs idéaux ou intermédiaires définis avec le patient.

Prise en charge étagée

Prise en charge d'un usage à risques

L'usage à risque d'alcool ne constitue pas en soi un trouble médical constitué. Aucune conséquence n'est présente à ce stade. Il n'y a pas donc lieu de mettre en place une prise en charge addictologique spécialisée, ni un traitement médicamenteux. Toutefois, l'usage à risque constitue, par définition, un facteur majeur de vulnérabilité face à l'apparition ultérieure d'un TUAL. Les principes généraux de prise en charge reposent sur l'information du patient et surtout sur la surveillance. Ces missions reviennent en priorité au médecin traitant.

◆ Information

En pratique, il est recommandé de réaliser une "intervention brève" consistant à évaluer, à informer sur les seuils d'usage et sur les risques liés à la poursuite d'une consommation excessive, et à donner des suggestions sur la manière de réduire et maîtriser sa consommation d'alcool (4). Cette procédure peut être réalisée facilement par tout médecin généraliste, de préférence avec une courte formation préalable.

Highlights

- » The new tools for identifying and assessing alcohol use disorder (AUD) allow a better depicting of situations which are actually quite heterogeneous.
- » Three successive steps are required for correctly evaluating alcohol misuse: identifying at-risk use from AUD; and assessing the severity of AUD.
- » The management of at-risk use and lightest forms of AUD should be carried in primary care.
- » Most severe forms of AUD should be referred to specialized addiction units.

Keywords

Alcohol use disorder
Screening
Assessment
Treatment

Figure 2. Liste des critères cliniques DSM-5 du trouble d'usage d'alcool (TUAL). Le repérage systématique de ces critères permet de dresser un profil précis du TUAL et d'élaborer des actions ciblées.

		Objectif idéal	Objectifs intermédiaires
Impact de la consommation			
1	Impossibilité récurrente à assumer ses obligations à cause de l'alcool	Disparition totale des conséquences de la consommation	– Reprise de responsabilités
2	Consommations récurrentes dans des situations de mise en danger		– Reprise d'activités
3	Arrêt d'activités importantes pour le sujet en raison de la consommation		– Changement rituels/ environnement
Perte de contrôle/addiction			
4	Consommation plus importante ou plus fréquente qu'initialement prévu	Reprise de contrôle ou disparition des rituels de consommation	
5	Poursuite de la consommation malgré des conséquences sociales		– Changement rituels/ environnement
6	Poursuite de la consommation malgré des conséquences médicales		– Réduction psychothérapeutique et/ou médicamenteuse de l'envie d'alcool
7	Important laps de temps passé à boire ou à se remettre des effets de l'alcool		– Arrêt ou réduction encadrés de l'alcool
8	Essais infructueux pour arrêter ou réduire durablement la consommation		
9	Craving (envie irrépressible de consommer de l'alcool)		
Dépendance physique			
10	Tolérance (nécessité de prendre plus d'alcool pour obtenir le même effet)	Disparition de phénomènes de dépendance physique	– Réduction programmée des consommations
11	Signes de sevrage en cas de baisse brutale ou d'arrêt de l'alcool		– Sevrage médicalisé puis maintien d'abstinence

Elle permet de réduire la consommation d'alcool de manière durable et significative chez les usagers à risque (5). En pratique toutefois, la manière dont cette intervention doit être structurée en termes de contenu et de durée reste encore en débat (6). L'intervention brève devient inefficace au fur et à mesure qu'un TUAL se constitue et augmente en sévérité (7).

◆ Surveillance et réévaluation régulière

L'élément le plus important dans le cadre du repérage d'un usage à risques repose sur la réévaluation assez régulière des critères fondamentaux de la consommation d'alcool du patient : AUDIT-C ou CAS, JCS, JAS.

En cas d'échec des mesures d'intervention brève et de motivation persistante de la part du patient pour réduire sa consommation d'alcool, l'articulation avec une prise en charge addictologique peut se

concevoir, en fonction des limites professionnelles que le généraliste estime atteindre, lesquelles sont très variables en fonction des parcours individuels. Dans un premier temps, la prise en charge spécialisée a pour vocation de mettre en place des entretiens plus soutenus, avec un personnel médical, infirmier ou psychologique rodé aux entretiens motivationnels. Elle permet également une réévaluation addictologique globale du sujet, l'organisation d'un programme structuré de réduction de la consommation d'alcool, et l'implication éventuelle du conjoint ou de la famille si nécessaire.

Les traitements médicamenteux n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication d'usage à risque. En cas de prescription hors AMM, la décision doit s'appuyer sur les critères définis par la loi de 2011 encadrant les prescriptions hors AMM (8), uniquement en cas d'échec préalable des mesures non-médicamenteuses, une évaluation

précise du rapport bénéfices-risques, une information claire du patient sur la nature hors AMM de la prescription, et – en théorie – le non-remboursement du traitement.

Prise en charge d'un TUAL : principes de base

La mise en place d'un programme individualisé de soins addictologiques implique toujours l'élaboration d'un objectif idéal à atteindre, et éventuellement d'objectifs intermédiaires, selon le planning défini initialement. Sauf cas exceptionnel, le patient doit rester l'élaborateur central et le décideur ultime du plan de soins (9). Lorsque le projet thérapeutique est élaboré avec le patient et choisi par lui dès le départ, le pronostic est considérablement meilleur (10).

◆ Objectif idéal à atteindre

L'objectif à atteindre implique toujours la disparition la plus complète possible de tout critère de TUAL, c'est-à-dire :

- l'atteinte et le maintien d'un indice de JAS nul (objectif d'abstinence) ;
- ou bien l'atteinte et le maintien d'une CAS située à un niveau d'usage simple (objectif de consommation maîtrisée) [11].

La différence entre les prises en charge repose sur la manière d'atteindre 1 de ces 2 objectifs, et le temps défini pour l'atteindre. C'est au patient de déterminer le programme, en fonction de ses comorbidités et de son parcours addictologique antérieur. Le fait que le patient détermine la marche à suivre favorise son implication dans les soins et améliore le pronostic global du TUAL (12). Le patient doit notamment préciser s'il souhaite, à terme, conserver un usage simple d'alcool ou bien s'il préfère s'abstenir définitivement de boire. Il doit également définir le *timing* avec lequel il souhaite atteindre cet objectif idéal. Un arrêt immédiat des consommations peut être envisagé. Toutefois, en cas de présence ou de suspicion de critères DSM-5 de tolérance ou de sevrage, il est très important que l'arrêt immédiat des consommations soit mis en place dans le cadre d'un protocole médicalisé, avec traitement de prévention du syndrome de sevrage et surveillance adaptée. En fonction des antécédents du patient, cet encadrement peut se faire en ambulatoire ou se dérouler à l'hôpital. Le patient peut décider une réduction progressive des consommations avant d'atteindre son objectif, et il devra dès le départ déterminer le délai qu'il se donne

pour cela, et éventuellement préciser les plans de replis en cas d'échec.

◆ Objectifs intermédiaires

Les objectifs intermédiaires peuvent constituer des étapes préliminaires avant l'atteinte de l'objectif idéal défini par le patient. Ils peuvent également être définis comme des plans de repli temporaire en cas d'abandon durable ou momentané du planning initial par le patient. Dans ce cas, ils doivent être compris comme une avancée individuelle par rapport à la situation initiale, et déjà comme un acquis en termes de dommages et de pronostic.

Vue en tant qu'objectif intermédiaire, la réduction de consommation est devenue un enjeu important de santé publique. Chez des patients qui maintiennent des critères de TUAL, la réduction des paramètres de consommations (CAS et JAS notamment) pourrait aboutir à une réduction significative de la morbi-mortalité à l'échelle de cette population (13).

Les objectifs intermédiaires peuvent aussi porter sur chacune des dimensions DSM-5 initialement présentes. Dans ce cas, l'objectif est la disparition, ou même la diminution de cette dimension précise, par exemple la disparition ou la diminution des conséquences sociales, professionnelles ou familiales de la consommation d'alcool, ou bien la réduction du *craving*. Les objectifs intermédiaires peuvent également porter sur la réduction des indices de consommations (CAS, JCS, JAS), auquel cas il peut être intéressant de fixer un objectif chiffré, et d'utiliser un calendrier de consommation qui sera repris au fil des consultations avec le patient.

Prise en charge d'un TUAL : outils thérapeutiques

◆ Objectif d'abstinence

Outils médicamenteux

De nombreux traitements d'aide au maintien de l'abstinence ont reçu une AMM chez le sujet alcoolodépendant. La disparition de l'alcoolodépendance dans la classification DSM-5 risque de brouiller quelque peu les frontières de l'utilisation validée de ces traitements. En pratique, un objectif d'abstinence peut être décidé par tout patient présentant un TUAL, y compris ceux qui répondaient aux anciens critères de l'abus d'alcool. Un traitement médicamenteux peut être considéré en fonction de sa demande et du rapport bénéfice/risque. L'acamprosate et la naltrexone ont montré un bon profil global de tolérance (14). Le disulfirame

Références bibliographiques

1. Rolland B. Troubles d'usage d'alcool : les nouveaux outils d'évaluation. *La Lettre du Pharmacologue* 2014;28(2):.
2. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1208-17.
3. Hasin DS, O'Brien CP, Auria-combe M et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170(8):834-51.
4. Batel P. Les interventions brèves chez les consommateurs à risques et à problèmes. *Conduites Alcool. Repérage précoce au réseau prise en charge*. Paris : John Libbey, 2003.
5. Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004148.
6. Kaner E, Bland M, Cassidy P et al. Effectiveness of screening and brief alcohol intervention in primary care (SIPS trial): pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 346:e8501.
7. Guth S, Lindberg SA, Badger GJ, Thomas CS, Rose GL, Helzer JE. Brief intervention in alcohol-dependent versus nondependent individuals. *J Stud Alcohol Drugs* 2008;69(2):243-50.
8. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
9. Organisation mondiale de la santé. Autonomiser les patients. Disponible en ligne : www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/pages/news/news/2012/4/empowering-patients.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L'auteur déclare avoir de liens d'intérêts avec Ethypharm, Lundbeck, Reckitt-Benckiser, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Servier.

suscite quant à lui beaucoup plus de problèmes de sécurité (15). Son utilisation est fortement déconseillée en première intention (16). Des traitements hors AMM ont révélé une efficacité, notamment le gamma-hydroxybutyrate (GHB) [17]. Également hors AMM, le baclofène à faibles doses (30 mg/j) a montré des résultats contradictoires (18, 19). Il pourrait être efficace à plus fortes doses, mais son rapport bénéfice/risques exact est encore en cours d'évaluation (18). La prescription hors AMM de baclofène étant devenue très importante en France, l'Agence nationale de surveillance des médicaments et des produits de santé (ANSM) a publié en mars 2014 une mesure de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour encadrer la prescription de cette molécule dans l'alcoolodépendance, c'est-à-dire la forme de TUAL la plus sévère.

Outils non médicamenteux

Le suivi et l'accompagnement médicopsychologique d'un patient atteint de TUAL peut avoir un rôle crucial sur l'évolution du trouble et la réduction du *craving* résiduel. La mise en place d'un travail autour des ritualisations, de discussions au sein de groupes d'entraide entre patients, d'un suivi psychologique associé, doit être discuté au cas par cas avec le patient, en fonction de ses souhaits, de son profil psychologique, de sa situation environnementale et de ses comorbidités. La rencontre et l'implication du conjoint et/ou du reste de la famille peut aussi avoir un intérêt. Dans tous les cas, un suivi addictologique systématique est important.

◆ Objectif de réduction de consommation

Outils médicamenteux

Depuis plusieurs années, la réduction du paramètre JAS est devenue l'objectif majeur des principales études portant sur le traitement du TUAL. Cette évolution est la conséquence d'une sensibilité croissante envers une approche de santé publique sur ces questions.

À l'heure actuelle, le nalméfène est la seule molécule à avoir à la fois démontré une efficacité sur la réduction de consommation dans le TUAL (21), et à avoir obtenu une AMM dans cette indication. D'autres molécules ont démontré une efficacité, mais restent encore hors AMM. C'est notamment le cas du topiramate à la dose de 300 mg/j (22). Le baclofène à haute dose est très largement utilisé en France dans cette indication depuis 2008 (23). Un essai clinique est en cours pour démontrer l'efficacité de cette molécule dans le contrôle de la consommation, et évaluer son profil bénéfice/risques (24),

mais pour l'instant, il s'agit encore d'une utilisation reposant sur un constat empirique d'efficacité.

Outils non médicamenteux

Il est nécessaire de mettre en place un suivi médical rapproché lorsqu'un sujet choisit pour objectif une maîtrise ou une réduction de sa consommation. La persistance d'un rapport à l'alcool expose à un risque de perte de contrôle plus facile de la consommation (25), et plus insidieux que dans l'abstinence. L'utilisation de calendriers de consommation à remplir par le sujet, et à réévaluer régulièrement avec lui, peut permettre de donner un aperçu relativement fiable de l'évolution à court et moyen termes (26). Si nécessaire, l'implication d'un membre de la famille au cours du suivi peut se faire avec l'accord du patient.

Conclusion

L'adoption récente de nouveaux critères nosographiques, avec la publication cette année du DSM-5, apporte une description sémiologique plus riche et moins rigide des TUAL, et en donne un reflet plus conforme à la grande hétérogénéité clinique de ces troubles (1).

Cette évolution n'a pas seulement un intérêt théorique. Elle permet d'élargir le spectre officiel des types de prise en charge, en officialisant des pratiques médicales qui existaient déjà en réalité depuis longtemps, mais n'ont malheureusement jamais pu être codifiées en France jusqu'alors (27). L'approche à la fois dimensionnelle et quantitative des nouveaux outils d'évaluation permet une prise en charge pragmatique et davantage adaptée au patient et à sa demande personnelle. L'utilisation d'outils faciles à manier avec le patient devrait se généraliser, depuis le cabinet du médecin traitant jusqu'aux services d'addictologie. L'approche dimensionnelle des TUAL déjà effective dans de nombreux autres pays que la France (28-30). En 2014, une nouvelle conférence de consensus sur l'évaluation et la prise en charge des TUAL devrait être publiée, plus de 10 ans après les dernières recommandations officielles (31), qui n'étaient plus adaptées à l'évolution actuelles des outils cliniques et des prises en charge (32).

Enfin, l'évolution des outils d'évaluation devraient permettre la mise en place de soins de plus en plus personnalisés, et pourrait aboutir, en recherche, à la description plus fine de groupes de malades caractéristiques, à la fois dans leurs profils – clinique et biologique –, et dans les schémas de prise en charge les plus adaptés à leur spécificités. ■

Trouble de l'usage d'alcool : les nouvelles méthodes d'évaluation

Alcohol use disorder: new evaluation methods

B. Rolland *

L'emprise de l'alcool sur un individu est un phénomène complexe et progressif. Tout consommateur d'alcool, pathologique ou non, a un rapport mouvant avec le produit, en fonction de son âge, de son histoire personnelle, de sa vulnérabilité biologique, et de la permissivité culturelle de son environnement envers la consommation d'alcool et envers l'ivresse. Le rapport d'un individu avec l'alcool est le résultat d'une permanente équation biopsychosociale.

La médecine, qui a besoin de tracer des lignes et de fixer des normes, est mal à l'aise avec le caractère dynamique de cette interaction. Les classifications médicales tentent de poser un cadre de lecture normalisé et reproductible, afin de permettre une rationalisation des évaluations et des prises en charge. Pourtant, même si elles visent à suivre au plus près l'actualisation des données scientifiques, l'approche clinique peut également être influencée par des facteurs sociétaux, éthiques ou légaux, qui évoluent aussi au fil du temps. Dans les disciplines médicales en résonnance étroite avec le champ psychosocial, les concepts utilisés et la nosographie qui en découle ne sont pas indemnes de facteurs culturels propres à l'époque à laquelle ils sont édifiés. Lorsque ces éléments culturels se heurtent à des changements progressifs de mentalité, ou bien à des données scientifiques solides venant les nuancer ou les contester, certains professionnels ressentent alors que les modèles qu'ils utilisent deviennent insatisfaisants, voire inopérants.

Dans le monde de l'alcoologie, un changement de paradigme s'est opéré progressivement depuis une dizaine d'années. Les classifications antérieures se sont heurtées à un certain nombre de problèmes théoriques, car elles coïncidaient mal avec les constatations épidémiologiques récentes. De nouveaux outils d'évaluation ont progressivement émergé, d'abord dans le champ de la recherche, puis aujourd'hui dans la nomenclature officielle. Il semble

important d'expliquer en quoi ces outils constituent une avancée par rapport aux méthodes antérieures d'évaluation et de classification, et pourquoi leur diffusion parmi les cliniciens peut singulièrement améliorer le dépistage et la prise en charge des malades.

Concepts et classifications antérieures : pourquoi avoir changé ?

Addiction et dépendance : une distinction importante à comprendre

Dans le grand public, mais parfois aussi dans le champ médical, les concepts d'addiction et de dépendance sont souvent confondus. Pourtant, ils traduisent des processus cliniques et pharmacologiques absolument différents. Si, dans les 2 cas, ils reflètent l'incapacité progressive du sujet à arrêter par lui-même ses consommations d'alcool, en pratique, ils font référence à 2 mécanismes distincts à l'origine de cette incapacité.

Lorsque les comportements de prise d'alcool sont répétés inlassablement au fil des années, l'incapacité d'un sujet à s'arrêter de boire peut traduire un état de ritualisation comportementale enkystée et envahissante (*figure 1*). On parle alors d'addiction (1). L'état d'addiction n'est pas spécifique à la consommation d'alcool. Il peut survenir avec de nombreux autres comportements ritualisés, pour peu que ceux-ci soient associés à un plaisir ou à un soulagement. On retrouve, par exemple, des cas d'addiction au jeu ou à la sexualité. Le processus addictif est avant tout comportemental (2). À l'inverse, la notion de dépendance fait référence à des processus de tolérance cérébrale vis-à-vis de la substance consommée, imposant au sujet de



* Service d'addictologie, CHRU de Lille ; département de pharmacologie médicale, EA 1046, université Lille Nord de France.

Mots-clés

Troubles de l'usage d'alcool

Évaluation

Nosographie

Points forts⁺⁺

Depuis 2013, une nouvelle classification internationale définit ce qu'est un trouble de l'usage d'alcool (TUAL). Les modèles antérieurs, fondés sur une approche catégorielle binaire, ne reflétaient pas correctement la sévérité et le pronostic du TUAL. Les paramètres de consommation d'alcool apparaissent aujourd'hui comme les principaux facteurs pronostiques à long terme, tandis que les répercussions bio-psychosociales du TUAL reflètent sa sévérité immédiate.

L'évaluation du TUAL se base désormais sur une double analyse. La mesure quantitative de plusieurs paramètres reflétant les consommations du sujet dressent un profil de consommation précis de celui-ci. Parallèlement, une évaluation qualitative issue de la classification DSM-5 permet d'individualiser point par point les répercussions immédiates du TUAL.

Cette double approche permet une description clinique fine et personnalisée des TUAL, adaptée aux exigences de prise en charge actuelles.

Highlights

» Since 2013, a new international classification defines what an alcohol use disorder (AUD) is. Previous models were based on a binary categorical approach, which did not correctly highlight both severity and prognosis of AUD. Alcohol consumption patterns appear as the primary prognostic factors in the long run, while the bio-psychosocial aftermaths of an AUD illustrate its immediate severity.

» Evaluating AUD is now based on a double approach. Quantitative measures of drinking parameters allow to depict the drinking profile of the subject. Moreover, a qualitative assessment using the DSM-5 classification criteria will list the main current aftermaths induced by AUD.

» This double approach will foster a finer and more personalized assessment of AUD, which is more consistent with modern treatment standards.

Keywords

Alcohol use disorder

Assessment

Nosography

continuer à consommer pour éviter la survenue de symptômes de manque (1). L'état de dépendance à un produit est donc pharmacologique et, par nature, spécifique au produit ; l'état de manque ne peut être prévenu que par la réadministration du produit ou d'une molécule d'action psychopharmacologique commune (3).

La distinction entre addiction et dépendance n'est pas une pure subtilité nosologique. Les hypothèses neurobiologiques et pharmacologiques qui sous-tendent ces 2 concepts sont très différentes. Les mécanismes de l'addiction résultent de processus de renforcement positif croissants, dont les sous-basements neurobiologiques impliquent en priorité la voie dopaminergique mésolimbique (2). Cette voie relie le mésencéphale au noyau accumbens, structure située dans le striatum ventral, et parfois qualifiée de "centre de la récompense" (2). Ainsi, les mécanismes neurobiologiques de l'addiction ne sont pas spécifiques à l'alcool ni à son action pharmacologique propre, mais seraient au contraire communs à tous les processus comportementaux de ritualisation à valeur affective. À l'opposé, les phénomènes de tolérance à l'alcool résultent de mécanismes d'homéostasie cérébrale, réactionnels à l'exposition chronique du cerveau à l'éthanol (4). L'éthanol stimule fortement les récepteurs GABA, ce qui explique que l'ingestion chronique d'alcool déséquilibre artificiellement la balance cérébrale au profit des systèmes GABAergiques inhibiteurs et au détriment des systèmes glutamatergiques excitateurs. Cette neuroadaptation est donc une surexpression réflexe et progressive des systèmes excitateurs glutamatergiques, qui se révèlent par l'apparition de symptômes de sevrage lorsque l'équilibre homéostatique est rompu par l'arrêt brutal de la consommation (5).

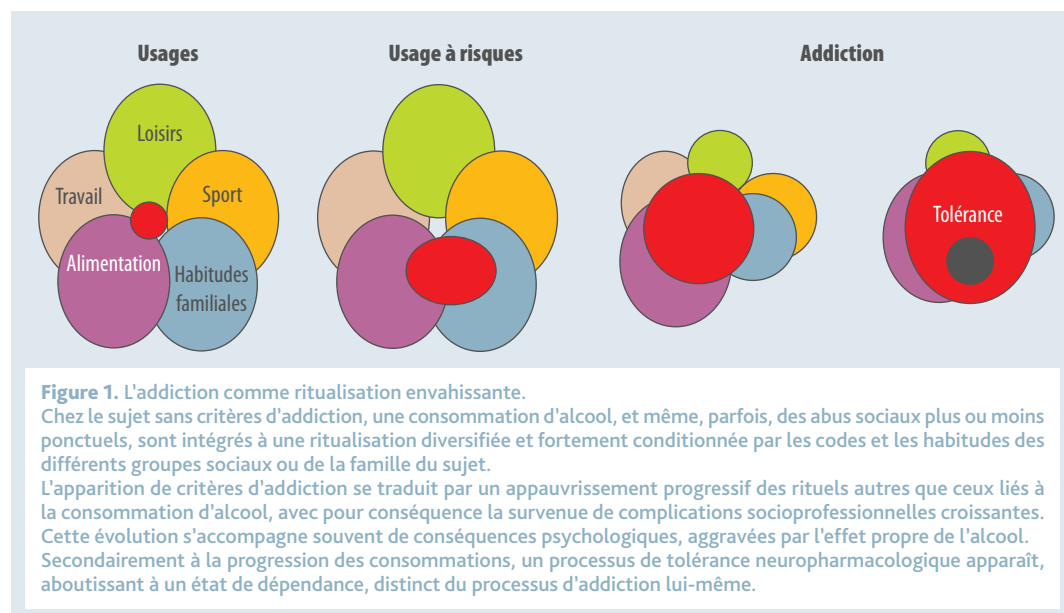
La ritualisation initiale autour d'un comportement de consommation d'alcool, menant à l'addiction chez certains sujets, a souvent une origine sociale ou groupale. La consommation d'alcool et l'ivresse s'expérimentent quasiment systématiquement à l'adolescence (6), et, sauf cas particulier, l'expérimentation et la codification sociale des abus chez le sujet jeune s'intègrent fréquemment à des contextes de groupe, au cours desquels certaines habitudes de consommation sont prises (7). Dans la plupart des

cas, ces habitudes régressent plus ou moins avec l'âge, lorsque les codes et les habitudes évoluent vers des contextes professionnels et familiaux valorisant moins la consommation d'alcool. Mais, chez certains individus prédisposés par des facteurs à la fois biologiques et environnementaux, l'exposition précoce aux abus peut évoluer vers l'apparition d'une ritualisation pathologique menant à un état d'addiction (7). La mise en place de processus addictifs peut également se faire plus tardivement, le plus souvent alors dans un contexte psychologique ou psychiatrique favorisant (8). Des phénomènes de tolérance peuvent alors apparaître secondairement, parallèlement à l'aggravation du processus addictif (figure 1). Il est important de distinguer cliniquement ces 2 processus si l'on veut réaliser un diagnostic addictologique précis.

Le concept d'"alcoolodépendance" : hybride mais jusqu'ici incontournable

Historiquement, l'alcoolodépendance a émergé comme un concept clé de l'alcoolologie du xx^e siècle. Il a été adopté comme un terme plus scientifique et moins stigmatisant que la notion d'"alcoolisme" utilisée jusque-là (9). Dès le départ, le "syndrome d'alcoolodépendance" reposait sur des critères mixtes, mêlant à la fois des aspects pharmacologiques de tolérance et des critères comportementaux d'addiction (10). Ainsi, les notions de dépendance et d'addiction se sont entremêlées. Comme l'ont fait très tôt remarquer certains auteurs, cette confusion donne au concept un aspect hybride, qui rend son appréhension assez difficile, à la fois au plan clinique et en recherche (11). De plus, au fil des années, les critères propres à l'addiction ont pris une place de plus en plus importante au sein des classifications internationales (voir supra), à tel point que les aspects de tolérance et de sevrage ne constituaient plus, dans les dernières classifications, que 2 critères parmi neuf au total (tableau 1). Il était donc possible d'être diagnostiqué "alcoolodépendant" sans jamais avoir présenté le moindre signe de tolérance ni de sevrage à l'alcool.

Malgré son aspect très polymorphe, le diagnostic d'alcoolodépendance a acquis une place absolu-



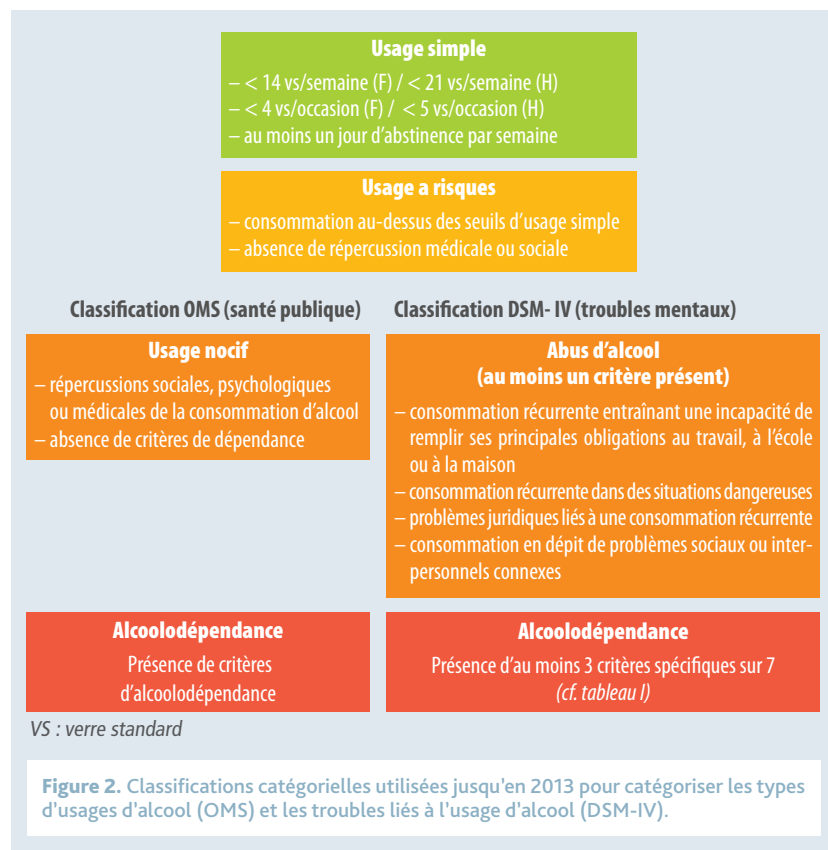
ment centrale au sein des prises en charge alcoologiques. Il traçait en effet une ligne radicale qui, dès qu'elle était franchie, imposait de porter à vie une étiquette de dépendance. Car, dans les années 1950 était née la conviction selon laquelle un sujet "alcoolique" ne pourrait jamais plus maîtriser de nouveau sa consommation d'alcool. "Vous êtes devenu 'alcoologergique', ce qui veut dire que votre organisme ne peut plus supporter normalement l'alcool", écrivait à ses patients Pierre Fouquet, le fondateur de l'alcoologie française (12). C'est de cette conviction forte qu'a émergée la dichotomie radicale des schémas de prise en charge qui ont prévalu jusqu'à la fin du siècle précédent. D'un côté, les sujets alcoolodépendants, dont l'objectif de soins ne pouvait être que l'abstinence complète et définitive (13), de l'autre les sujets "abuseurs" pour lesquels les recommandations étaient plus floues, mais à qui on recommandait plutôt la modération (14). Le caractère scientifique et surtout pronostique du diagnostic d'alcoolodépendance a pourtant été contesté dès les années 1970 (14). Les grandes études épidémiologiques de la dernière décennie ont confirmé qu'une proportion notable (environ 1/4) des sujets qualifiés d'alcoolodépendants semblait pouvoir contrôler de nouveau leur consommation d'alcool de manière stable dans le temps (14, 15). Le manque d'homogénéité clinique du diagnostic d'alcoolodépendance et son absence de caractère pronostique fiable ont abouti à sa disparition des nouvelles classifications américaines.

Tableau 1. Critères DSM-IV de l'alcoolodépendance.

Les critères 1 et 2 (en mauve) font référence aux processus pharmacologiques d'accoutumance envers l'alcool, c'est-à-dire de mécanismes de tolérance spécifiques au produit. Au contraire, les autres critères (en vert) renvoient à la dimension de perte de contrôle vis-à-vis du comportement de prise d'alcool, c'est-à-dire à la mise en place d'une addiction, dont les caractéristiques cliniques et les soubassements neurobiologiques ne sont pas spécifiques à l'alcool.

Critères		Description
1	Tolérance	– Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré – Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
2	Signes de sevrage	– Syndrome de sevrage caractéristique en cas d'arrêt de l'alcool – Consommation d'alcool dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
3	Augmentation des périodes et quantités de consommation	Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé
4	Difficultés d'arrêt ou de diminution	Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
5	Aspect envahissant de la consommation	Temps considérable consacré à se procurer la substance, à la consommer ou se remettre de ses effets
6	Impact social des consommations	D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance
7	Incapacité à arrêter ou réduire en dépit de conséquences	Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

Au moins 3 critères sur 7 doivent être présents pour retenir le diagnostic d'alcoolodépendance



Les classifications "par catégories" utilisées jusqu'ici

Deux types de classifications peuvent être utilisés pour catégoriser l'usage d'alcool. Les classifications de santé publique intègrent généralement tous les types d'usage d'alcool, y compris les usages non pathologiques, tandis que les classifications des troubles mentaux n'abordent par définition que les usages dont les conséquences médicales ou psychosociales sont déjà visibles et problématiques. Généralement, on distingue 5 niveaux successifs, allant de la non-consommation d'alcool à l'alcoolodépendance (17) [figure 2]. Les éléments cliniques utilisés pour déterminer la catégorie d'usage d'alcool d'un sujet sont le niveau moyen de consommation de ce dernier, ainsi que les répercussions médicales, psychologiques et sociales que les prises d'alcool entraînent. Au niveau médical, les 2 principales classifications utilisées jusque récemment étaient la Classification internationale des maladies – 10^e édition (CIM-10) de l'OMS, et le *Diagnostic and Statistical Manual – IVth edition* (DSM-IV) de l'American Psychiatric Association. Ces 2 classifications ont proposé une approche binaire de la consommation

problématique d'alcool. Dans la CIM-10, outil de santé publique avant tout, on distingue l'*usage nocif*, qui correspond à la survenue de complications médicales ou psychologiques dues à l'alcool en l'absence de critères de dépendance, et au-dessus l'*alcoolo-dépendance* stricto sensu (figure 2). Le DSM étant une classification psychiatrique, il s'intéresse davantage aux troubles comportementaux en rapport avec l'usage d'alcool, appelés TUAL. Le DSM-IV séparait aussi un premier niveau de troubles appelé *abus d'alcool*, et un second niveau, l'*alcoolo-dépendance* (figure 2).

Outre les critiques évoquées plus haut sur le concept d'alcoolo-dépendance, les classifications par stade postulent que le stade d'alcoolo-dépendance est situé au-dessus de celui d'abus, ce qui suggère implicitement qu'il est de gravité plus importante (18). Pourtant, il semble aujourd'hui que les principaux facteurs de mortalité liée à l'alcool sont avant tout la dose cumulée totale (19) et la fréquence des épisodes de forte consommation (20). Certains sujets présentant des critères d'abus ou d'usage nocif peuvent donc être de pronostic global moins favorable que d'autres qui répondent pourtant aux critères d'alcoolo-dépendance. Ce contraste entre gravité théorique et pronostic réel posait un vrai problème, ce qui a en partie expliqué l'évolution vers une nouvelle classification davantage dimensionnelle.

Nouveaux concepts et nouveaux modèles d'évaluation

La classification DSM-5 : une approche dimensionnelle

En 2013 a été publiée la nouvelle classification américaine des troubles mentaux, le *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – 5th edition* (DSM-5) [21]. Cette classification a bouleversé un grand nombre de secteurs de la nosographie psychiatrique. Elle signe la disparition des diagnostics catégoriels par niveaux, au profit d'une classification dimensionnelle destinée à rapprocher la nosographie psychiatrique de celles du reste de la médecine (22). Cette caractéristique du DSM-5 a fait l'objet de critiques, car le risque de l'approche dimensionnelle est de brouiller la limite entre normal et pathologique, et ainsi d'aboutir à une médicalisation abusive des comportements humains (23).

La dimensionnalité apporte toutefois une approche rationnelle plus pertinente pour de nombreuses pathologies, dont la frontière avec le normal peut être complexe à délimiter en médecine (24). Un cadre nosographique dimensionnel impose toutefois que l'approche thérapeutique qui en découle lui soit proportionnelle, et que, si les troubles sont définis comme un continuum, le cadre de soins soit lui aussi progressif et évite la médicalisation intensive de problèmes modérés.

Pour ce qui concerne les usages d'alcool, la distinction entre abus et dépendance n'existe plus dans le DSM-5. Les termes même d'abus et d'alcoolodépendance ont disparu, au profit du diagnostic unique d'"*alcohol use disorder*" ou *trouble d'usage d'alcool* (TUAL). Ce diagnostic est désormais évalué par 11 aspects cliniques, qui, pour la majorité d'entre eux, reprennent les anciens critères DSM-IV d'abus et de dépendance (**tableau II**). Mais à présent, ces axes cliniques ne font plus office de simples critères nosologiques. Ils sont considérés indépendamment les uns des autres, comme des spécificités cliniques du TUAL permettant d'en donner une approche descriptive plus précise et plus personnalisée (18). Une mesure de la sévérité du TUAL peut s'obtenir par la simple addition du nombre de dimensions présentes, soit TUAL "léger" (2 ou 3 dimensions), "modéré" (4 ou 5 dimensions), ou "sévère" (plus de 5 dimensions).

Utilisation d'outils quantitatifs à valeur pronostique

Comme spécifié plus haut, les principaux facteurs pronostics du TUAL sont la dose cumulée totale (19) et la fréquence des épisodes de forte consommation (20). Ces valeurs se retrouvent en partie dans la quantité moyenne d'alcool consommée, qui a donc, elle aussi, une valeur pronostique, mais peut toutefois beaucoup varier dans le temps. Les classifications nosographiques n'évaluent pas le niveau de consommation d'alcool des sujets. Ainsi, le principal critère pronostique ne fait pas partie de l'évaluation de référence du trouble.

À côté des dimensions DSM-5, la moyenne de consommation d'alcool par semaine (CAS) et la fréquence des consommations donnent des informations complémentaires au clinicien. La combinaison de ces 2 facteurs permet déjà d'avoir une appréciation rapide du niveau de risque auquel s'expose le sujet, à court et à long termes. Pour les mesures de consommation, on utilise généralement

la notion de verre-standard ou unité internationale d'alcool (UIA), qui permet d'homogénéiser l'évaluation clinique (26). Pour la mesure des fréquences, le nombre de jours de consommation dans la semaine (JCS) permet de différencier les buveurs quotidiens des profils impulsifs de consommation type *binge drinking* (27). Depuis la fin des années 1990, un autre outil quantitatif a fait son apparition dans la littérature, le nombre jours d'abus dans la semaine (JAS) ou "*heavy drinking days*" (28). Un jour d'abus est défini par la consommation de plus de 3 UIA pour une femme et de plus de 4 UIA pour un homme au cours d'une seule journée. Le nombre de JAS est un bon indicateur de la gravité du TUAL et reflète également le pronostic (29). Il a, de plus, une utilité dans l'objectif de soins et le suivi du patient, puisque

Tableau II. Axes cliniques DSM-5 du trouble d'usage d'alcool.

	Critères	Description
1	Tolérance	– Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré – Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
2	Signes de sevrage	– Syndrome de sevrage caractéristique en cas d'arrêt de l'alcool – Consommation d'alcool dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
3	Incapacité à respecter les limites de prise (dose et temps)	Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé
4	Difficultés d'arrêt ou de diminution	Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
5	Aspect envahissant de la consommation	Temps considérable consacré à se procurer la substance, à la consommer ou se remettre de ses effets
6	Impact social des consommations	D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance
7	Incapacité à arrêter ou réduire en dépit de conséquences médicales	Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance
8	Incapacité à arrêter ou de réduire en dépit de conséquences sociales	D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance
9	Consommation régulière entraînant une incapacité à assumer ses obligations professionnelles	Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance
10	Consommation régulière entraînant des comportements de mise en danger	Mises en danger dues à l'alcool telles que conduite d'un véhicule
11	Craving	Envies compulsives et récurrentes de prise d'alcool

Tableau III. Questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorder Identification Test*).

L'AUDIT complet à 10 questions est l'un des outils les plus utilisés pour le dépistage d'un trouble de l'usage d'alcool (TUAL). La version abrégée aux 3 premières questions (AUDIT-C) peut être utilisée en population générale comme repérage de l'usage à risque.

QUESTIONS	Score				
	0	1	2	3	4
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	1 fois/mois ou moins	2 à 4 fois/mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois/semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois

la réduction durable du nombre de JAS permet une amélioration proportionnelle du pronostic (30).

Un outil synthétique : l'AUDIT

L'*Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) est un outil mis au point par l'OMS pour repérer les TUAL en population générale (31). Il s'agit d'un questionnaire à 10 items dont chacun est coté de 0 à 4 (*tableau III*). Les principaux items reprennent une partie des critères DSM-5 ainsi que des mesures simplifiées de la CAS et du nombre de JAS, ce qui donne une appréciation simplifiée, mais néanmoins intéressante, du niveau de sévérité d'un TUAL.

L'AUDIT est rapide et relativement précis, ce qui en fait un instrument particulièrement indiqué pour le dépistage du TUAL en médecine générale (32). Un dépistage systématique peut également être mis en place en routine à l'aide d'une version courte de l'AUDIT, l'AUDIT-C, qui comportant 3 items (33). Enfin, L'AUDIT complet à 10 items peut également

être utilisé comme instrument de suivi, permettant la réévaluation de l'efficacité des mesures mises en place avec le patient (34). Toutefois, dans cette utilisation au long cours, l'AUDIT est nettement moins précis que les critères dimensionnels et pronostics détaillés préalablement. Même en dépistage, un certain nombre de dimensions du TUAL restent non explorées par l'AUDIT, alors qu'elles sont parfois importantes dans les stratégies de prise en charge immédiates, comme par exemple la présence de critères de tolérance. C'est la raison pour laquelle le repérage de scores d'AUDIT élevés devrait inciter un médecin généraliste qui n'a pas une pratique régulière et expérimentée en addictologie à articuler rapidement les soins avec un service spécialisé.

Conclusion

Les classifications préalables des TUAL étaient fondées sur des catégories fixes qui regroupaient des patients parfois très différents au sein d'une

terminologie identique. Ceci a eu pour conséquence une homogénéisation systématique des prises en charge, susceptible d'aboutir à un appauvrissement clinique et à l'édification d'un projet de soins qui ne tenait pas compte des spécificités du malade. L'approche dimensionnelle apportée par le DSM-5 permet une évaluation fine et personnalisée du sujet, avec, à la clé, la possibilité de lui offrir un programme de prise en charge spécifiquement adapté aux répercussions identifiées de son usage d'alcool. L'évaluation du sujet doit désormais impliquer systématiquement la mesure de paramètres quantitatifs de consommation, en particulier CAS, JCS et JAS, qui offrent un aperçu détaillé des patterns

de consommation du sujet et qui constituent surtout les principaux critères pronostiques démontrés des TUAL, et donnent une idée de l'évolution d'un sujet tout au long de sa prise en charge addictologique. La sortie de la dichotomie abus/dépendance devrait permettre un repérage plus précoce des consommations problématiques, dès les premiers critères de TUAL. Une telle ambition nécessite toutefois une sensibilisation accrue des généralistes à la compréhension et à l'emploi des nouveaux outils d'évaluation. Elle requiert également le développement de protocoles de prise en charge adaptés à chaque dimension de TUAL, et à chaque niveau de sévérité.

L'auteur déclare avoir de liens d'intérêts avec Ethypharm, Lundbeck, Reckitt-Benckiser, Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Servier.

Références bibliographiques

- O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011;106(5):866-7.
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1):217-38.
- Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol* 2012; 26(2):205-12.
- Goldstein A, Judson BA. Alcohol dependence and opiate dependence: lack of relationship in mice. *Science* 1971;172(3980):290-2.
- Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997;349(9069):1897-900.
- Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Produits – Alcool – Consommation. Disponible en ligne : <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/alcool/consol.html>
- Schulte MT, Ramo D, Brown SA. Gender differences in factors influencing alcohol use and drinking progression among adolescents. *Clin Psychol Rev* 2009;29(6):535-47.
- Keyes KM, Hatzenbuehler ML, Hasin DS. Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218(1):1-17.
- Rosenberg H. Alcoholism versus alcohol abuse and alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 1986;143(11):1499-500.
- Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J* 1976; 1(6017):1058-61.
- Chick J. Is there a unidimensional alcohol dependence syndrome? *Br J Addict* 1980;75(3):265-80.
- Fouquet P. Lettres aux alcooliques. Paris : Presses universitaires de France, 1956.
- Rolland B, Laprevote V, Geoffroy PA, Guardia D, Schwan R, Cottencin O. Abstinence dans l'alcoolodépendance : approche critique et actualisée des recommandations nationales de 2001. *Presse Med* 2013;42(1):19-25.
- Dawson DA, Archer LD, Grant BF. Reducing alcohol-use disorders via decreased consumption: a comparison of population and high-risk strategies. *Drug Alcohol Depend* 1996;42(1):39-47.
- Dawson DA, Grant BF, Stinson FS, Chou PS, Huang B, Ruan WJ. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001-2002. *Addiction* 2005;100(3):281-92.
- Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(12):2036-45.
- Société française d'alcoologie. Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque - Usage nocif. *Alcoologie Addictologie* 2003;25:3-5.
- Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170(8):834-51.
- Plunk AD, Syed-Mohammed H, Cavazos-Rehg P, Bierut LJ, Gruza RA. Alcohol consumption, heavy drinking, and mortality: rethinking the j-shaped curve. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(2):471-8.
- Rehm J, Greenfield TK, Rogers JD. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the US National Alcohol Survey. *Am J Epidemiol* 2001;153(1):64-71.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013. www.dsm5.org
- Kupfer DJ, Kuhl EA, Regier DA. DSM-5 – the future arrived. *JAMA* 2013;309(16):1691-2.
- Watts G. Critics attack DSM-5 for overmedicalising normal human behaviour. *BMJ* 2012;344:e1020.
- Canguilhem G. Le normal et le pathologique. Paris : Presses universitaires de France, 1966. 12^e édition, 2013.
- Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction* 2003;98(9):1209-28.
- Carruthers SJ, Binns CW. The standard drink and alcohol consumption. *Drug Alcohol Rev* 1992;11(4):363-70.
- Rolland B, Karila L, Guardia D, Cottencin O. Pharmaceutical approaches of binge drinking. *Curr Pharm Des* 2011; 17(4):1333-42.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Alcohol Screening and Brief Intervention. Disponible en ligne : <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/PocketGuide/pocket.pdf>
- Willenbring ML, Massey SH, Gardner MB. Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians. *Am Fam Physician* 2009;80(1):44-50.
- Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health* 2013; 23(4):588-93.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
- Aertgeerts B, Buntinx F, Ansoms S, Fevery J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br J Gen Pr* 2001;51(464):206-17.
- Demirkol A, Haber P, Conigrave K. Problem drinking – detection and assessment in general practice. *Aust Fam Physician* 2011;40(8):570-4.
- Kaner E, Bland M, Cassidy P et al. Effectiveness of screening and brief alcohol intervention in primary care (SIPS trial): pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:e8501.

PEDOPSYCHIATRIE

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques face aux hallucinations de l'enfant et de l'adolescent

Renaud Jardri, Pierre Delion, Jean-Louis Goëb

Service de psychiatrie infanto-juvénile, Hôpital Fontan ; Laboratoire de neurosciences fonctionnelles et pathologies, CNRS UMR-8160, Université Lille Nord de France, CHRU de Lille, F-59037 Lille Cedex, France

Correspondance :

Renaud Jardri, Service de psychiatrie infanto-juvénile, Hôpital Michel Fontan, rue André Verhaeghe, Centre hospitalier régional universitaire de Lille, F-59037 Lille Cedex, France.
renaud.jardri@chru-lille.fr

Disponible sur internet le :
10 novembre 2009

■ Key points

Hallucinations in children and adolescents: diagnostic and treatment strategies

Hallucinations are a common symptom in pediatric populations. Because spontaneous rapid recovery often occurs, routine medication with antipsychotic drugs should be avoided. An adequate initial etiological assessment requires a medical examination, a psychiatric interview, and a meeting with key adult informants. Laboratory testing and imaging may also be useful.

The risk of self-injury or harming others must be systematically assessed and should determine the choice between prescribing a nonspecific anxiolytic medication or hospitalizing the child.

Treatment should combine psychotherapy and psychoeducation, and antipsychotics should be given in case of prodromal psychotic presentation.

In the years to come, randomized controlled trials should define the exact role that repetitive transcranial magnetic stimulation might play as a treatment of hallucinations in children and adolescents.

■ Points essentiels

L'hallucination est un symptôme fréquent en population pédiatrique qui peut être rapidement résolutif et ne doit pas être traité de manière systématique par antipsychotique.

L'évaluation étiologique initiale nécessite un examen médical, un entretien psychiatrique, la rencontre des adultes clés dans l'entourage de l'enfant et peut être complétée par un bilan para-clinique.

Le risque de passage à l'acte auto et hétéro-agressif doit être systématiquement évalué et doit guider le choix d'une anxiolyse non spécifique de première intention ou la nécessité d'une hospitalisation.

La prise en charge de l'hallucination de l'enfant associe une démarche psychothérapeutique et psycho-éducative qui peut être complétée en cas de prodrome psychotique d'une prescription d'antipsychotique.

Dans les années à venir, la réalisation d'essais contrôlés randomisés devrait permettre de définir la place exacte que doit occuper la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans l'arsenal thérapeutique des hallucinations de l'enfant et de l'adolescent.

L'hallucination est un symptôme fréquent en population pédiatrique et certains auteurs ont pu questionner sa spécificité diagnostique au cours de l'enfance [1]. Les hallucinations peuvent en effet être trouvées en l'absence de toute maladie somatique ou psychiatrique chez le sujet jeune et constituer un phénomène développemental transitoire et bénin, lié à une immaturité psychique [2,3,4]. C'est pourquoi la survenue d'épisodes hallucinatoires chez un enfant nécessite tout d'abord de se référer à son développement global et à son contexte sociofamilial. De telles hallucinations peuvent cependant également s'inscrire dans un tableau psychotique ou en être le prodrome. Même si le diagnostic de schizophrénie à début précoce doit être fait avec prudence, la question du moment approprié de mise en route d'un traitement fait encore actuellement l'objet de nombreux débats. Un premier point de vue face à cette question, est que compte tenu de l'amélioration longitudinale de la spécificité diagnostique de la schizophrénie, une observation clinique suffisamment longue est indispensable [5]. À l'inverse, d'autres auteurs insistent sur l'importance pronostique de démarrer précocement un traitement antipsychotique lorsque des éléments prodromiques sont observés [6]. Ces derniers combinent classiquement l'existence

de symptômes pseudonévrotiques ou hallucinatoires, de détérioration des performances scolaires ou sociales, l'émergence de troubles des conduites et parfois d'abus de substances. Il est clair que le non repérage de ce tableau prodromique peut avoir des conséquences pronostiques désastreuses. Cependant, la difficulté persiste pour le clinicien de première ligne, de savoir quand prescrire des antipsychotiques chez l'enfant ayant des hallucinations, sachant qu'une prescription systématique en l'absence d'évaluation complète serait tout aussi néfaste. Nous revenons dans la suite du texte sur le grand nombre de diagnostics étiologiques possibles de l'hallucination, incluant des maladies organiques (essentiellement métaboliques et neurologiques) ou psychiatriques (trouble schizophréniforme, schizophrénie à début précoce, trouble de l'humeur, syndrome post-traumatique notamment suite à un abus sexuel, deuil, trouble des conduites...) et proposons des recommandations pour le diagnostic clinique et paraclinique puis pour la prise en charge des enfants et adolescents ayant de telles hallucinations.

Données épidémiologiques concernant les hallucinations précoces

La prévalence des hallucinations et/ou du délire en population dite « non-clinique », c'est-à-dire non suivie d'un point de vue psychiatrique, varie selon les études de 6 à 33 % [7,8,9]. Pour certains auteurs, la présence d'hallucinations au cours de l'enfance augmenterait de manière significative la probabilité de développer un tableau psychopathologique à l'âge adulte, qu'il s'agisse d'un trouble schizophréniforme [8] ou de trouble de personnalité, selon l'axe I du *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM)-IV [7]. Pour d'autres, les hallucinations psychosensorielles n'ont pas de valeur pronostique psychotique, comme l'a par exemple montré Garralda, au sein d'une cohorte d'enfants suivis pour troubles des conduites ou troubles affectifs [10]. Ces résultats divergents peuvent tout d'abord s'expliquer par des différences de populations pédiatriques étudiées : clinique [10] ou générale [7,8]. D'autres variations méthodologiques sont également à rapporter entre ces études : l'inclusion d'enfants avec des hallucinations isolées [7] ou associées à un délire [8] ; un délai entre les deux évaluations cliniques allant de 8 [7] à 15 ans [8] ; l'utilisation d'autoquestionnaires [7] ou d'hétéro-évaluations [8]. Ainsi par exemple, l'étude menée par Poulton *et al.* [8] présentait une probabilité plus forte de détecter des troubles en raison d'une évaluation psychométrique structurée, d'un écart d'âge majoré entre ces 2 évaluations et d'une première mesure plus précoce (11 ans). Si ces études sont fondamentales pour mieux appréhender l'évolution à long terme des hallucinations de l'enfant, il nous semble cependant important de souligner que l'utilisation de critères diagnostiques identiques tout au long du développement ne permet pas de prendre en compte l'évolution continue des capacités psychiques de l'enfant sur ces

Glossaire

AHRs	<i>Auditory hallucination rating scale</i>
CAARMS	<i>Comprehensive assessment of at risk mental states</i>
CAPA	<i>Child and adolescent psychiatric assessment</i>
CAS	<i>Child assessment schedule</i>
DICA	<i>Diagnostic interview for children and adolescent</i>
DISC-C	<i>Diagnostic interview schedule for children</i>
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
HIT	<i>Hallucinations focused integrative treatment</i>
IRM	imagerie par résonance magnétique
Kiddie-SADS	<i>Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children</i>
LSD	acide lysergique diéthylamide
MIK	<i>Maastricht voices interview for children</i>
PCP	phencyclidine
PIP	psychothérapie d'inspiration psychanalytique
SIPS	<i>Structured interview for prodromal symptoms</i>
SMT	stimulation magnétique transcrânienne
TAT	<i>Thematic apperception test</i>
TCC	thérapie cognitivocomportementale

mêmes périodes. De plus, comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, les hallucinations peuvent être de nature fugace, et il est désormais admis que la grande majorité des enfants qui en font l'expérience, ne développent pas de fonctionnement psychopathologique ultérieur [11].

Évaluation clinique des hallucinations de l'enfant et de l'adolescent

Définition clinique

Les hallucinations sont classiquement définies comme une fausse perception, c'est-à-dire survenant en l'absence de stimulus externe réel. Il est dans un premier temps fondamental de distinguer ce phénomène de l'hallucinoïse ou de l'illusion. L'hallucinoïse se définit également comme une fausse perception, mais à laquelle l'enfant n'adhère pas (celui-ci ne construit donc aucun délire pour la justifier). L'illusion, quant à elle, est la perception déformée d'un objet réel. Les hallucinations concernent l'ensemble des modalités sensorielles et peuvent ainsi être auditives, visuelles, tactiles, olfactives ou gustatives, même si la sémiologie des hallucinations varie avec l'âge de l'enfant. Les formes visuelles ou multisensorielles sont en effet plus fréquentes chez les enfants d'âge prépubère, témoignant probablement de la plus grande immaturité des systèmes de rétrocontrôle frontaux chez ces sujets. Les hallucinations auditives sont, quant à elles, le plus souvent acoustico-verbales, et la voix concernée, familière ou non, est perçue comme distincte du langage intérieur propre à chacun. Certains enfants parlent spontanément des voix qu'ils entendent, mais ce symptôme doit être systématiquement recherché, avec tact et empathie. Cette question doit être posée, y compris lorsque l'enfant est déficient auditif, notamment dans le cas d'attitude d'écoute, de distractibilité ou de réponse inappropriée [12]. Nous avons également insisté sur le fait qu'il était indispensable d'évaluer le degré de critique de la fausse perception par l'enfant. Les informations concernant ce symptôme doivent être également recherchées auprès des parents, enseignants et personnels médico-éducatifs travaillant au contact de l'enfant. L'attention du clinicien doit enfin se porter sur la qualité des interactions affectives au sein de la famille. Les difficultés intrafamiliales peuvent évidemment être considérées comme une conséquence des troubles du comportement de l'enfant, mais il est également fréquent d'observer des dysfonctionnements parentaux, relativement indépendants des symptômes de l'enfant, mais agissant comme facteur précipitant d'un trouble psychique chez ce dernier. L'évaluation peut enfin être rendue plus complexe par la difficulté à distinguer le symptôme hallucinatoire de réponses immatures, sans valeur pathologique chez l'enfant. En effet, le système de représentation perceptive n'étant pas mature chez l'enfant jusqu'à l'âge de 7-8 ans, il est souvent difficile de distinguer chez lui l'hallucination de l'exercice normal de son imagination. Henri Ey remarquait d'ailleurs à ce sujet que « l'ima-

ginaire sature jusqu'à absorber presque entièrement la vie psychique du jeune enfant » [13]. La construction de son espace psychique au cours du développement permettra progressivement à l'enfant de séparer réalité interne et externe. Les compagnons imaginaires diffèrent par exemple de l'expérience hallucinatoire en ceci que l'enfant peut les faire apparaître et disparaître à sa guise, dans un contexte de jeu, et qu'ils ne génèrent aucune angoisse [14]. Parmi les phénomènes physiologiques à également rechercher et éliminer en âge pré-scolaire et scolaire, figurent les hallucinations survenant lors de l'endormissement (hypnagogique) ou du réveil (hypnopompique), le fait d'entendre de manière totalement isolée, des bruits de pas ou de grincement de porte, en l'absence de voix.

Évaluation psychométrique

Un nombre important d'outils psychométriques permette de compléter cette première évaluation clinique en quantifiant la sévérité des symptômes hallucinatoires de l'enfant, en participant au dépistage de prodromes psychotiques ou en confirmant le diagnostic pédopsychiatrique. Concernant la mesure de l'intensité des symptômes hallucinatoires, il est possible d'utiliser des outils dédiés comme l'*Auditory hallucination rating scale* (AHRS) [15] ou la *Maastricht voices interview for children* (MIK) [16]. Les principaux items de ce dernier outil incluent par exemple le nombre de voix, leur fréquence, leur tonalité émotionnelle, ses facteurs déclenchant, les stratégies d'adaptation du sujet (*coping*) et de rationalisation du symptôme.

Des instruments de dépistage sont également disponibles pour repérer les sujets à haut risque psychotique, comme le *Comprehensive assessment of at risk mental states* (CAARMS) [17], actuellement en cours de validation en langue française (Pr. M.O. Krebs, Paris), ou le *Structured interview for prodromal symptoms* (SIPS) [18]. À noter que l'emploi de tests projectifs est utile lorsqu'un état prépsychotique est suspecté. Ces tests permettent en effet d'accéder aux expériences internes du sujet en évaluant tout d'abord ses capacités à traiter des informations ambiguës et à les mettre en lien avec la réalité externe. Les tests projectifs permettent également de déterminer les mécanismes de défense privilégiés du sujet et de préciser divers aspects émotionnels de sa personnalité. L'un des intérêts de ces épreuves est que le matériel utilisé, à base d'images, est souvent plus engageant que l'entretien en face à face. Les plus employés sont les tests de tâches d'encre de Rorschach et le *Thematic apperception test* (TAT). Une évaluation neuropsychologique de l'enfant incluant ses fonctions sensorimotrices, l'attention, la mémoire, le langage, les fonctions exécutives et la distinction soi-autre permet de rechercher des éléments de désorganisation cognitive précoce [19].

Enfin, la confirmation d'un diagnostic psychiatrique peut être complétée par l'utilisation de la *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children* (Kiddie-SADS), entretien diagnostique semistructuré évaluant la psychopathologie

actuelle de l'enfant et de l'adolescent selon les critères du DSM-IV, entre 6 à 18 ans [20]. Le diagnostic d'hallucination auditive est fait avec cet outil si l'enfant décrit au moins une voix qui prononce plus d'un mot, à l'exception de son prénom. Cet entretien nécessite la pleine participation consciente de l'enfant et ne peut donc être réalisé en cas de syndrome confusionnel, de syndrome infectieux sévère avec fièvre ou sous l'emprise de substances psycho-actives. Ces points soulignent évidemment la nécessité d'un examen clinique complet du sujet afin d'exclure ces diagnostics différentiels (se référer également à la section suivante). D'autres outils diagnostiques spécifiquement construits pour évaluer les troubles psychiatriques de l'enfant et adolescent peuvent également être utilisés. Citons par exemple le *Diagnostic interview schedule for children* (DISC-C), le *Child and adolescent psychiatric assessment* (CAPA), le *Diagnostic interview for children and adolescent* (DICA), ou le *Child Assessment Schedule* (CAS).

Causes psychiatriques des hallucinations de l'enfant et de l'adolescent

Les hallucinations peuvent être associées à une grande variété de tableaux cliniques pédopsychiatriques tels que les troubles envahissants du développement, la schizophrénie à début précoce, les troubles de l'humeur, les troubles des conduites, les carences affectives et sociales graves, le syndrome de stress post-traumatique ou encore le syndrome de Gilles de la Tourette [1]. De même au sein des populations non-cliniques, la présence d'hallucinations est fréquemment associée à des symptômes dépressifs ou anxieux, qui en eux-mêmes peuvent constituer des facteurs d'entretien de la symptomatologie hallucinatoire [11]. Dans tous les cas, la prise en charge du tableau global est indispensable et le traitement des troubles comorbides à l'hallucination a un impact sur la sévérité de celle-ci. Au cours des troubles de l'humeur atypiques, l'hallucination est classiquement congruente à l'humeur. Un enfant mélancolique peut ainsi entendre des voix tenant des propos culpabilisants ou persécutoires pouvant le pousser au suicide, alors qu'un adolescent en phase maniaque perçoit plutôt des voix à caractère divin lui ordonnant de réaliser des projets grandioses. L'épisode dépressif est une étiologie fréquente et concernerait 34 % des enfants consultant aux urgences pour hallucinations [21]. Les enfants endeuillés peuvent aussi avoir des hallucinations à type de vision du défunt, notamment si la perte survient dans une période de dépendance affective et cognitive forte [22]. Un tableau de conversion hystérique, bien que rare chez l'enfant ou l'adolescent, peut également se caractériser par la présence d'hallucinations psychosensorielles, comme par exemple des sensations tactiles voluptueuses. La survenue des symptômes dans les suites d'un traumatisme affectif, leur majoration en présence de tiers, le tout associé à une forte suggestibilité, sont autant d'éléments faisant évoquer ce diagnostic. Enfin, les hallucinations font également partie des symptômes de premier rang de la schizophrénie,

ENCADRÉ 1

Principales causes de l'hallucination de l'enfant et de l'adolescent.

Causes physiologiques

- Immaturité affective responsable d'accès imaginatifs < 7-8 ans (compagnons imaginaires)
- Parasomnies bénignes de type hypnagogique ou hypnopompique

Causes psychiatriques

- Spectre schizophrénique (prodrome psychotique, schizophrénie à début précoce, trouble schizophréniforme)
- Spectre thymique (troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur atypiques, deuils pathologiques)
- Syndrome de stress post-traumatique, dont les abus sexuels...
- Trouble des conduites, carences affectives et sociales graves
- Troubles de la personnalité en constitution
- Troubles envahissants du développement
- Syndrome de Gilles de la Tourette

Causes organiques

- Troubles métaboliques (dysthyroïdies, insuffisance surrénale, maladie de Wilson, porphyrie, Béribé, troubles hydro-électrolytiques...)
- Anomalies génétiques (syndrome vélocardiofacial...)
- Infections sévères (méningites, encéphalites, sepsis)
- Substances hallucinogènes [solvants, acide lysergique diéthylamide (LSD), phencyclidine (PCP), mescaline, peyotl, psilocybine, cannabis, cocaïne, opiacés]
- Pharmacologiques (amphétamines, barbituriques, corticoïdes, anticholinergiques, lamotrigine...)
- Neurologiques (migraines, crises convulsives, lésions cérébrales, déafférentations, déficits sensoriels)

même si elles ne sont ni nécessaires, ni suffisantes pour faire ce diagnostic, notamment dans les formes à début précoce [23]. Il est cependant crucial de détecter les signes en faveur d'une schizophrénie à début précoce afin de débiter une prise en charge adaptée dès le stade prodromique, lorsque ces symptômes peuvent encore être repérés par le jeune lui-même, en plus de sa famille et de ses amis. Ils associent classiquement un repli social, des bizarreries, des expériences perceptives atypiques, une humeur émoussée, des troubles de la concentration, une irritabilité et une susceptibilité accrue pouvant aller jusqu'à un vécu persécutif et un risque addictif. Il faut noter que le repli et l'émoussement affectif sont souvent associés à une durée plus longue d'évolution sans traitement. L'ensemble des étiologies physiologiques, psychiatriques et organiques à évoquer devant un tableau hallucinatoire de l'enfant est résumé dans l'encadré 1.

Explorations paracliniques devant un tableau hallucinatoire précoce

Avant d'orienter l'enfant ou l'adolescent vers une unité de pédopsychiatrie, il convient d'explorer les différentes causes médicales d'hallucinations par la pratique d'un examen clinique exhaustif et de quelques examens paracliniques ciblés, à visée étiologique ou préthérapeutique (*tableau I*). De plus, les effets indésirables métaboliques des antipsychotiques (diabète, surcharge pondérale, syndrome métabolique) doivent être prévenus par la mesure de l'indice de masse corporelle corrigé pour l'âge et le sexe, des recommandations hygiénodietétiques, et la pratique d'un électrocardiogramme, d'une glycémie et d'une cholestérolémie avant le début du traitement puis 2 fois par an [24].

Parmi les causes non psychiatriques d'hallucinations chez l'enfant et l'adolescent citons tout d'abord, les troubles métaboliques, incluant les dysthyroïdies et la crise parathyroïdienne, l'insuffisance surrénale, la maladie de Wilson, la porphyrie, le Bériberi et les troubles hydro-électrolytiques [14]. Certaines anomalies génétiques, telle que le syndrome vélocardiofacial, mais aussi les infections sévères, dont les méningites, encéphalites ou sepsis peuvent induire des hallucinations. La prise de substances hallucinogènes doit être également systématique-

ment recherchée, incluant les solvants, l'acide lysergique diéthylamide (LSD), la phencyclidine (PCP ou *angel-dust*), la mescaline et ses dérivés, le peyotl (cactée mexicain), la psilocybine (champignon hallucinogène), le cannabis, la cocaïne, les amphétamines dont l'*ecstasy*, les opiacés et les barbituriques. Il convient notamment de rechercher une mydriase ou un myosis, une somnolence ou à l'inverse une agitation extrême. À titre d'exemple, le LSD peut provoquer des synesthésies, caractérisées par une perception trans-modale anarchique, telle que voir une couleur à l'écoute d'un son. Il est par ailleurs intéressant de noter que la consommation de cannabis est très fréquente chez les sujets jugés à risque psychotique et que certains auteurs suspectent son effet précipitant vers un premier épisode pathologique [25]. Parmi les médicaments pouvant également provoquer la survenue d'hallucinations, il convient de citer les corticoïdes et les anticholinergiques (dérivés de la belladone et antiparkinsoniens). Certains antiépileptiques tels que la lamotrigine possèdent également des effets indésirables psychiatriques dont l'hallucination. Enfin, des hallucinations visuelles et tactiles ont été rapportées sous méthylphénidate (Concerta®, Ritaline®), résolutives par prescription discontinuée [26]. Les migraines peuvent être associées à la survenue d'hallucinations essentiellement

TABLEAU I

Examens complémentaires à réaliser devant des hallucinations de l'enfant et de l'adolescent

Examens	Justifications
Bilan de routine	
Nuération formule sanguine (NFS) avec plaquettes	Détecter une anomalie hématologique avant mise sous traitement médicamenteux
Glycémie à jeun et bilan lipidique	Détecter un trouble de la régulation glycémique et lipidique préalable au traitement médicamenteux
Ionogramme sanguin, urée, créatininémie	Évaluer la fonction d'excrétion glomérulaire et détecter une perturbation électrolytique, notamment une hyperkaliémie ou une hyponatrémie
Bilan hépatique complet	Évaluer le catabolisme hépatique et une insuffisance hépatique potentielle
Électrocardiogramme	Exclure une anomalie de conduction cardiaque préalable, notamment un QT long congénital
Recherche de toxiques	Dépistage urinaire ± sanguin
Bilan de seconde intention (selon l'examen clinique)	
Prolactinémie	Exclure une hyperprolactinémie avant mise sous antipsychotique
Hormones thyroïdiennes (T3, T4, TSH _{US})	Exclure une dysthyroïdie
Dosages métaboliques et immunologiques	Suspicion d'une maladie de surcharge métabolique ou de maladie systémique (anti-DNA natif pour le LED par exemple...)
Electro-encéphalogramme avec privation de sommeil	Recherche de foyer épileptique
Imagerie cérébrale structurale (tomodensitométrie ou IRM)	En cas de signe neurologique focalisé, de syndrome confusionnel, de céphalées avec vomissements
Imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle ou TEP)	Mise en évidence des réseaux neuronaux recrutés lors de l'épisode hallucinatoire dans le but de guider des interventions de type neuromodulation (Stimulation magnétique trans-crânienne répétée)

(IRM : imagerie par résonance magnétique ; DNA : *deoxyribonucleic acid* ; LED : lupus érythémateux disséminé ; TEP : Tomographie par émission de positons ; TSH_{US} : *thyroid stimulating hormone ultrasensible* ; T3 : triiodothyronine ; T4 : thyroxine).

visuelles, apparaissant classiquement durant la phase d'aura et en l'absence de céphalée. À l'extrême, il peut exister un syndrome d'Alice aux pays des merveilles, caractérisé par des sensations de déformation corporelle, à type de macro- ou microsomatognosies. Les crises convulsives, essentiellement les crises partielles complexes, peuvent également être suspectées en cas de perceptions simples à type de *flash* lumineux, de formes géométriques ou de notes de musique. Les hallucinations visuelles complexes peuvent survenir lors d'absences brèves (*dreamy-states*) avec sentiment de déjà-vu, alors que les hallucinations auditives sont plus souvent décrites dans les épilepsies frontales ou temporales, associées à une excitation psychomotrice [27]. Enfin, les lésions cérébrales, les déafferentations et les déficits sensoriels peuvent provoquer de fausses perceptions, bien qu'il s'agisse le plus souvent d'hallucinoses. Des lésions focales pédonculaires peuvent ainsi se caractériser par la survenue de visions colorées à la manière d'un film muet. Enfin, certains troubles rares du sommeil, comme la narcolepsie, comprennent des épisodes d'hallucinations hypnagogiques lors des endormissements de survenue brutale.

D'autres syndromes complexes peuvent enfin être évoqués, tels que la catatonie, dont les formes agitées ou prépubères peuvent constituer des diagnostics différentiels d'états pseudo-hallucinatoires de l'enfant. Le diagnostic repose sur l'existence d'une perte de l'initiative motrice spontanée avec stupeur, hypertonie oppositionnelle et à l'extrême catalepsie cireuse (rigidité avec maintien des attitudes imposées), un négativisme pouvant aller jusqu'au refus alimentaire et une suggestibilité frontale (échopraxie, *grasping*, obéissance automatique) [28]. À noter que les étiologies de catatonie peuvent être psychiatriques ou organiques [29]. Un test thérapeutique rapide au zolpidem permet généralement de déterminer la participation d'éléments catatoniques à la symptomatologie actuelle qui diminue significativement dans les 45 minutes suivant la prise [30].

Stratégies thérapeutiques des hallucinations de l'enfant et de l'adolescent

Orientation et intervention dans le contexte de l'urgence

Aucune étude n'a jusqu'à aujourd'hui comparé entre elles l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques de l'hallucination chez l'enfant et l'adolescent. Il est donc nécessaire de disposer de suffisamment d'éléments cliniques et paracliniques lors de la prise de décision d'une mise sous traitement pour hallucinations. La première intervention devrait porter sur l'évaluation et la prise en charge du risque de comportements hétéro- ou auto-agressifs, notamment si l'enfant souffre d'hallucinations avec syndrome d'influence. Dans un tel contexte, le patient doit être systématiquement rassuré dans un lieu calme,

auquel peut être adjoind un anxiolytique *per os* (par exemple, hydroxyzine [Atarax®] en solution buvable, jusqu'à 1 mg/kg/jour), tout en évitant les benzodiazépines en première intention, qui peuvent de manière paradoxale majorer l'agitation du sujet jeune. Les facteurs de risque de passage à l'acte suicidaire doivent être recherchés, suivis d'un entretien psychiatrique avec l'enfant en 2 temps, avec et sans ses parents. Si les parents sont absents, un contact téléphonique avec des adultes clés informés de la situation est nécessaire. Les examens complémentaires à réaliser en première et seconde intention sont listés dans le [tableau 1](#). Le diagnostic étiologique étant rarement porté aux urgences, il est important de ne pas prescrire en routine d'antipsychotique à ce stade de la prise en charge et de réévaluer la symptomatologie sur la base d'une surveillance clinique rapprochée. Pour certains enfants, ce suivi peut être ambulatoire, mais l'existence d'un risque suicidaire ou la suspicion d'un abus de substances comorbide peut nécessiter une hospitalisation complète ou à temps partiel, afin de mobiliser le réseau médico-psycho-socio-pédagogique et afin de mettre en place une prise en charge psychothérapeutique. La prise en charge globale du sujet, en prenant notamment en considération les facteurs d'aggravation psychosociaux, voire médicolégaux est essentielle. Finalement si cela est approprié, un traitement pharmacologique peut être introduit à faible posologie (voir section suivante). Cette démarche d'orientation face à tout enfant et adolescent ayant des hallucinations dans le contexte de l'urgence est résumée dans la [figure 1](#).

Interventions psychothérapeutiques

De manière intéressante, des programmes psychothérapeutiques spécifiques ont été développés avec pour objectif la réduction de l'anxiété associée aux hallucinations ou la réduction de leur fréquence. Les thérapies cognitivocomportementales (TCC) ont ainsi démontré leur efficacité comme psychothérapie des symptômes psychotiques en réduisant par exemple la fréquence des épisodes à 6 mois [31] et le risque de transition psychotique chez les patients jugés à haut risque [32]. Edelsohn [2] a également proposé que la TCC individuelle puisse être utilisée comme intervention brève dans le contexte des urgences afin d'évaluer le degré de croyance du sujet en ses symptômes et de l'aider à développer des explications alternatives. Demander à l'enfant ce qu'il pense de l'hallucination, ce qui déclenche les voix ou les arrête... constitue le premier niveau de ce type d'intervention avant de proposer des techniques d'adaptation ou *coping*. Les stratégies de *coping* visent des transformations comportementales et cognitives durables face à des symptômes qui jusque-là dépassaient les ressources du sujet. Ainsi, Chadwick & Birchwood ont montré les liens significatifs qui existaient entre les croyances de patients concernant leur voix et les troubles émotionnels et comportementaux associés [33], comme par exemple l'anxiété

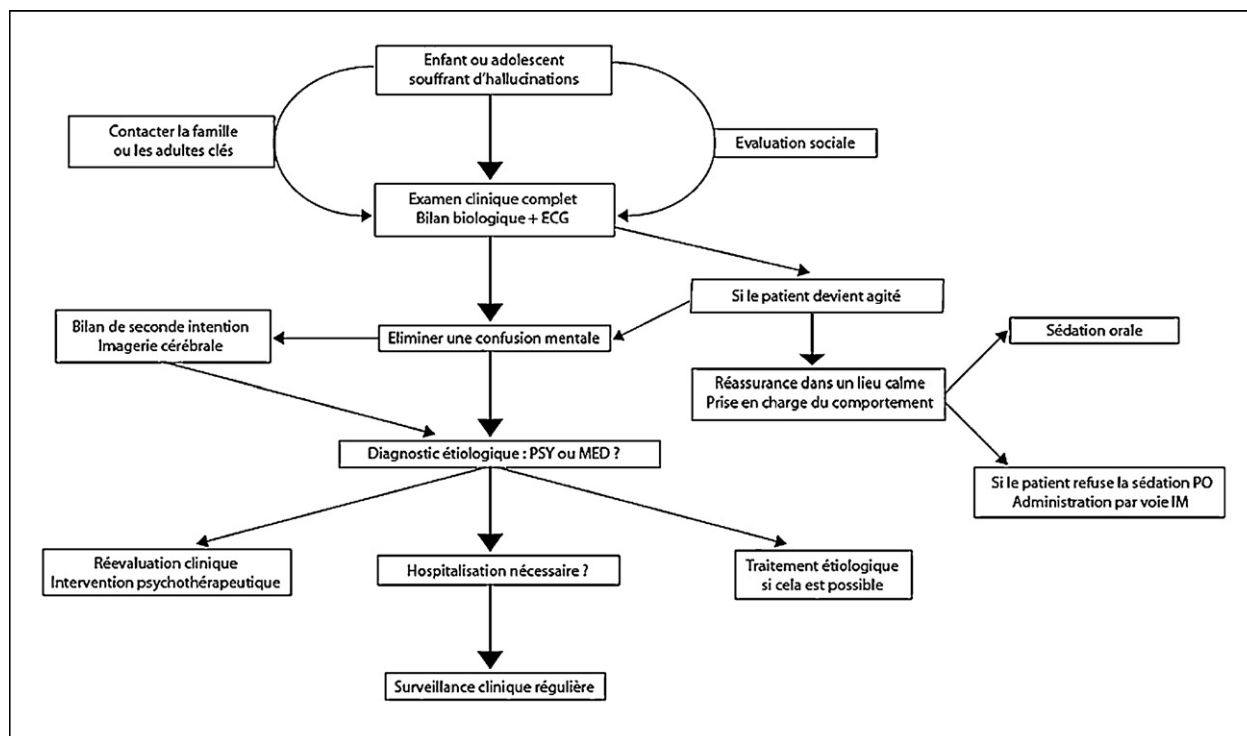


FIGURE 1

Protocole de prise en charge d'un enfant ou adolescent consultant pour hallucinations psychosensorielles. ECG : électrocardiogramme ; IM : administration par voie intramusculaire; MED : étiologie organique (médicale) ; PO : administration *per os* ; PSY : étiologie psychiatrique

et la peur que génèrent des voix, jugées malfaisantes. Il a été montré que l'apprentissage de techniques de *coping* comme le développement de l'attention sélective pouvait aider les adolescents à ignorer leurs symptômes et ainsi à lutter contre le sentiment d'emprise lié au phénomène hallucinatoire [11,34]. Escher *et al.* ont par ailleurs montré qu'une stratégie active centrée sur la résolution de problème était la plus efficace pour obtenir un sentiment de contrôle sur l'expérience psychotique et/ou provoquer une reprise développementale, notamment si des événements précipitants étaient retrouvés dans l'environnement sociofamilial de l'enfant ou l'adolescent (divorce, présence d'une pathologie somatique...).

Récemment, la combinaison de différentes techniques psychothérapeutiques (TCC, *coping*, thérapie familiale, psychoéducation...) a également été proposée dans la prise en charge des sujets jeunes souffrant d'hallucinations [35]. Ce programme, intitulé *Hallucinations focused integrative treatment* (HIT) s'est montré efficace après 2 mois, chez 9 adolescents sur les 14 évalués, avec cessation complète des symptômes. Les auteurs proposent que ce programme, jugé

tout à fait acceptable par les sujets inclus, permette de travailler l'alliance et de développer une observance optimale avant mise sous traitement antipsychotique. Dans un essai randomisé contre prise en charge conventionnelle, il a été montré que le niveau d'anxiété et d'envahissement associé aux hallucinations chez les sujets du groupe HIT diminuait significativement à 9 mois, même si la fréquence ou la durée des symptômes était stable [36]. Finalement, même si l'intérêt de la psychothérapie d'inspiration psychanalytique (PIP) n'a pas été spécifiquement évalué dans la prise en charge des enfants et adolescents avec hallucinations [5], une méta-analyse récente rapporte son efficacité dans le traitement des troubles psychiatriques sévères [37]. Il convient cependant de rappeler que la pratique de la PIP peut ne pas être adaptée à la prise en charge d'enfants ayant des angoisses massives ou archaïques associées à l'expérience hallucinatoire. Dans ce cas, le travail institutionnel destiné à médiatiser la relation à travers diverses activités psychothérapeutiques de groupe ou l'adaptation du cadre psychothérapeutique, visant à renforcer le vécu de contenance de l'enfant ont pu être proposés [38].

Programmes psycho-éducatifs

Plusieurs études ont montré que peu d'enfants ou d'adolescents révélaient leur « voix » à leur entourage et selon les études, seuls 1 % [7] à 30 % [21] des parents d'enfant faisant l'expérience d'hallucinations acoustico-verbales en seraient informés par leur enfant. Dans une autre étude, Furer [39] montre que seule une minorité de psychothérapeutes d'enfants au long cours avaient notion de la présence de ce symptôme. Lorsqu'ils sont interrogés à ce sujet, les enfants répondent souvent qu'on ne leur avait jamais posé la question [3]. Les programmes éducatifs sont donc essentiels pour fournir des informations à ces jeunes patients mais également à leur entourage familial ou élargi, sur le fait qu'ils ne deviennent pas « fous » mais qu'ils peuvent souffrir d'un trouble psychologique dont le devenir dépend de son diagnostic et la mise en place d'un traitement adéquat. De plus, le fait que ces expériences hallucinatoires sont également observées chez des sujets non malades a incité de nombreux auteurs à comparer et comprendre les expériences, les pensées et les états affectifs de l'enfant en référence à ceux de sujets jugés sains [40] : ce procédé est appelé normalisation. Une nouvelle fois, des circonstances « normales » d'émergence de l'hallucination, peuvent aider le patient à développer des explications alternatives du symptôme et à diminuer le niveau d'anxiété associée.

Place des antipsychotiques dans la prise en charge des hallucinations précoces

La prescription médicamenteuse en population pédiatrique suppose une bonne connaissance du développement physiologique normal [41]. D'un point de vue pharmacocinétique, il existe tout d'abord une diminution de la demi-vie des médicaments chez l'enfant liée à la fois à une majoration de la filtration glomérulaire et de l'activité catabolique hépatique. Par ailleurs, la réduction du volume de distribution nécessite de fractionner la posologie du traitement pharmacologique sur le nyctémère et de l'adapter au poids de l'enfant. Sur le plan pharmacodynamique, les systèmes monoaminergiques n'atteignent leur maturité fonctionnelle qu'à la fin de l'adolescence, avec notamment une densité en récepteurs dopaminergiques D1 - D2 augmentée, ce qui peut chez l'enfant, être responsable d'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Lorsque ce type de traitement est indiqué, il doit donc être proposé en monothérapie à faible posologie initiale, avec majoration par paliers de 72 heures en fonction de la tolérance clinique. L'efficacité du traitement est évaluée entre 4 et 8 semaines de traitement bien conduit. Dans certains cas, l'utilisation de dosages plasmatiques permet d'adapter au mieux l'efficacité et la tolérance du traitement.

Peu d'études ont exploré l'efficacité des antipsychotiques comme traitement des hallucinations chez l'enfant et l'adolescent, comparativement à d'autres domaines de la pharmacologie pédiatrique. Une méta-analyse récente a identifié

15 essais contrôlés randomisés, regroupant 209 enfants schizophrènes, utilisant des antipsychotiques de première ou seconde génération [42]. Le taux de réponse moyenne au traitement était de 55,7 % pour les antipsychotiques atypiques contre 72,3 % pour les neuroleptiques classiques, même si un essai contrôlé randomisé rapporte une supériorité de la clozapine (Leponex® et génériques) sur l'halopéridol (Haldol®) [43]. Le fait que les antipsychotiques de seconde génération n'aient pas démontré dans leur ensemble de supériorité pourrait par ailleurs résulter d'un biais de sélection, puisque les études les plus anciennes ne proposaient ce traitement qu'en seconde intention et pour les formes *a priori* plus sévères. Les effets indésirables rapportés sont identiques à ceux décrits en population adulte : métaboliques (prise de poids, hyperprolactinémie), neurologiques (sédation, dyskinésie, syndrome extrapyramidal) ou biologiques (thrombopénie, leucopénie...). Il est à noter par ailleurs, que la dystonie aiguë semble plus fréquente au cours de l'enfance, notamment chez le garçon dans les 5 premiers jours du traitement. Les agonistes dopaminergiques qui peuvent être proposés chez l'adulte développant des effets indésirables extrapyramidaux, doivent être prescrits avec prudence chez l'enfant, compte tenu du risque de confusion et de majoration des symptômes hallucinatoires. L'installation d'une akathisie peut faire finalement prescrire en association du clonazepam (Rivotril®) ou du propranolol (Avlocardyl® et génériques) [14].

Dans la mesure où il existe peu de différences en termes de réponse à court terme entre les différents antipsychotiques disponibles, ce sont les profils de tolérance qui doivent guider le choix du traitement à prescrire en première intention [44]. À noter que dans une autre revue de la littérature portant sur la prescription d'antipsychotiques chez l'enfant [45], seuls 6 essais ont répondu aux critères de qualité pour l'inclusion dans l'analyse et une seule étude montrait une supériorité des antipsychotiques de seconde génération. Le consensus actuel est pourtant de recommander la prescription d'un antipsychotique de seconde génération chez l'enfant et l'adolescent [46]. Parmi ces molécules, les plus fréquemment prescrites chez l'enfant sont la rispéridone (Risperdal® et génériques) la quétiapine (Seroquel®) et l'olanzapine (Zyprexa®) [47], mais l'aripiprazole (Abilify®) a également fait preuve récemment de son efficacité dans cette indication [44,48]. Dans les cas de faible compliance, un antipsychotique injectable d'action prolongée, tel que le Risperdal Consta®, peut également être prescrit [49]. Finalement, en cas de résistance à deux traitements antipsychotiques bien conduits, c'est-à-dire à posologie efficace pendant au moins 8 semaines, la clozapine (Leponex® et génériques) peut être proposée. Bien que la supériorité de la clozapine ait été récemment confirmée, elle doit être mise en balance avec un risque accru d'agranulocytose chez les sujets les plus jeunes [50], nécessitant une surveillance régulière de la numération formule sanguine.

Intérêt thérapeutique des techniques de neuromodulation ?

La stimulation magnétique trans-crânienne (SMT) est une méthode de dépolarisation neuronale focalisée provoquée par l'application sur une zone du scalp d'un champ magnétique pulsé. Lorsqu'elle est appliquée de manière répétée, la SMT possède des propriétés thérapeutiques. Dans une méta-analyse récente, Aleman *et al.* [51] ont répertorié 10 études (216 patients) utilisant la SMT à 1-Hz comme traitement des hallucinations pharmacorésistantes de l'adulte. Ces auteurs ont mesuré une taille d'effet standardisée de 0,76, en faveur de la bonne efficacité thérapeutique de cette méthode. De manière intéressante, la SMT constitue un traitement dimensionnel de l'hallucination et peut donc être utilisée en association à d'autres modalités thérapeutiques, même si elle n'est actuellement validée que dans le cadre des hallucinations réfractaires. Quelques études sont actuellement disponibles sur son utilisation chez l'enfant et l'adolescent mettant en évidence une bonne tolérance, par ailleurs majorée dans les protocoles utilisant des champs magnétiques à basse fréquence mettant le cortex au repos, comme c'est actuellement le cas dans la prise en charge des hallucinations [52]. Deux études de cas ont utilisé des paradigmes de SMT guidées par imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle pour traiter des hallucinations réfractaires chez l'enfant avec diagnostic de schizophrénie à début précoce. Dans ces études, les cartes d'activation corticale obtenues lors de la passation d'une IRM fonctionnelle de repos chez les enfants hallucinateurs ont été utilisées pour déterminer les régions ciblées par la sonde de SMT. L'une de ces études rapporte une diminution de 47 % de l'intensité et de la fréquence des hallucinations chez un enfant de 11 ans, maintenue 6 semaines après le traitement [53]. La seconde étude a par ailleurs montré que la SMT permettait l'amélioration du sentiment de distinction soi-autre chez l'enfant, de manière conjointe ou indépendante de l'amélioration obtenue sur les hallucinations acousticoverbales, selon les régions cibles choisies pour diriger le traitement par SMT guidée par IRM fonctionnelle [19]. Bien que ces deux rapports de cas soient encourageants, la réplication de ces résultats sur des

groupes d'enfants plus larges et selon une procédure randomisée contre placebo semble nécessaire pour pleinement évaluer son intérêt dans cette indication.

Conclusion et perspectives

Des études évaluant de manière comparative l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques de l'hallucination chez l'enfant et l'adolescent seraient souhaitables. En pratique, la présence de ce symptôme chez un enfant nécessite un examen médical minutieux et un entretien psychiatrique complet, si nécessaire sous couverture anxiolytique durant la phase diagnostique. De même, l'approche psychothérapeutique, éducative et institutionnelle semble bénéfique dès cette étape précoce de prise en charge. Les symptômes psychotiques doivent être traités de manière spécifique et l'intérêt des antipsychotiques doit être soigneusement examiné. En pratique, notre position concernant les prodromes psychotiques, dont l'hallucination ne constitue pas un signe pathognomonique, est bien évidemment de les repérer de manière précoce afin de démarrer une prise en charge et une surveillance adaptée. La mise en place d'une telle prise en charge ne signifie pas la mise systématique sous antipsychotique en première intention, d'autant plus que la présence de signes négatifs ou d'une désorganisation cognitive semblent avoir alors plus de valeur prédictive que l'hallucination seule [6]. L'atteinte des objectifs psychothérapeutiques et/ou institutionnels initialement fixés doit être régulièrement évaluée. Lorsqu'un antipsychotique est indiqué, sa prescription est décidée en accord avec l'enfant et ses parents. D'autres méthodes telles que la SMT semblent prometteuses dans la prise en charge des hallucinations pharmacorésistantes et pourraient être proposées avant les antipsychotiques de 3^e intention tels que la clozapine, mais sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique pédopsychiatrique nécessite la réalisation dans les années à venir d'essais contrôlés contre sonde placebo et traitement conventionnel.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

- [1] Laro F, Van der Linden M, Goëb JL. Hallucinations and delusions in children and adolescents. *Curr Psychiatr Rev* 2006;2:473-85.
- [2] Edelson GA. Hallucinations in children and adolescents : considerations in the emergency setting. *Am J Psychiat* 2006;163:781-5.
- [3] Schreier HA. Hallucinations in nonpsychotic children : more common than we think? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:623-5.
- [4] Sosland MD, Edelson GA. Hallucinations in children and adolescents. *Curr Psychiatr Reports* 2005;7:180-8.
- [5] Jeammet P. Les prémices de la schizophrénie. In: De Clercq M, Peuskens J, editors. *Les troubles schizophréniques*. Paris: De Boeck Université; 2000.
- [6] Yung AR, Phillips LJ, McGorry P. Prodromal period - pharmacological and behavioural interventions. In: Sharma T, Harvey T, editors. *The early course of schizophrenia*. New-York: Oxford University Press; 2006. p. 189-210.
- [7] Dhossche D, Ferdinand R, Van der Ende J, Hofstra MB, Verhulst F. Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a commu-

- nity sample of adolescents. *Psychol Med* 2002;32:619-27.
- [8] Poulton R, Avshalom C, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder : a 15-year longitudinal study. *Arch General Psychiatry* 2000;57:1053-8.
- [9] Yoshizumi T, Murase S, Honjo S, Kaneko H, Murakami T. Hallucinatory experiences in a community sample of Japanese children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1030-6.
- [10] Garralda ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders, II: the follow-up study. *Psychol Med* 1984;14:597-604.
- [11] Escher S, Morris M, Buiks A, Delespaul P, van Os J, Romme M. Determinants of outcome in the pathways through care for children hearing voices. *Int J Soc Welfare* 2004;13:208-22.
- [12] Glickman N. Do you hear voices? Problems in assessment of mental status in deaf persons with severe language deprivation. *J Deaf Studies Deaf Education* 2007;12:127-47.
- [13] Ey H. *Traité des hallucinations*. Paris: Masson; 1973.
- [14] Martin A, Volkmar FR, Lewis M. *Lewis' child and adolescent psychiatry : a comprehensive textbook*, 4th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- [15] Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K *et al*. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucination. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49-56.
- [16] Escher S, Romme M, Buiks A, Delespaul P, van Os J. Independent course of childhood auditory hallucinations: A sequential 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2002;181:10-8.
- [17] Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M *et al*. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
- [18] Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K *et al*. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002;159:863-5.
- [19] Jardri R, Delevoeye-Turrell Y, Lucas B, Pins D, Bulot V, Delmaire C *et al*. Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2009;47:132-8.
- [20] Renou S, Hergueta T, Flament M, Mouren-Siméoni MC, Lecrubier Y. Entretiens diagnostiques structurés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Encephale* 2004;30:122-34.
- [21] Chambers WJ, Puig-Antich J, Tabrizi MA, Davies M. Psychotic symptoms in prepubertal major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:921-7.
- [22] Yates TT, Bannard JR. The "haunted" child: grief, hallucinations, and family dynamics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;25:574-8.
- [23] White T, Anjum A, Schultz SC. The schizophrenia prodrome. *Am J Psychiatry* 2006;163:376-80.
- [24] Goëb JL, Marco S, Duhamel A, Kechid G, Bordet R, Thomas P *et al*. Effets secondaires métaboliques de la rispéridone dans les schizophrénies à début précoce. *Encephale*, sous presse.
- [25] Arsenault K, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
- [26] Gross-Tsur V, Joseph A, Shalv RS. Hallucinations during methylphenidate therapy. *Neurology* 2004;63:753-4.
- [27] Kechid G, Auvin S, Jardri R, Vallée L, Delion P, Goëb JL. Hearing hallucinations in a 12-year-old child : psychotic disorders or temporal epilepsy? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:328-9.
- [28] Cohen D. Toward a valid nosography and psychopathology of catatonia in children and adolescents. *Int Rev Neurobiol* 2006;72:131-47.
- [29] Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z *et al*. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1393-8.
- [30] Thomas P, Rascle C, Mastain B, Maron M, Vaiva G. Test for catatonia with zolpidem. *Lancet* 1997;349:702.
- [31] Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J *et al*. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
- [32] Sosland MD, Pinninti N. Five ways to quiet auditory hallucinations. *Current Psychiatry* 2005;4:110.
- [33] Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices: A cognitive approach to auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 1994;164:190-201.
- [34] Escher S, Delespaul P, Romme M, Buiks A, van Os J. Coping defence and depression in adolescents hearing voices. *J Ment Health* 2003;12:91-9.
- [35] Jenner JA, van de Willige G. HIT: hallucination focused integrative treatment as early intervention in psychotic adolescents with auditory hallucinations : a pilot study. *Acta Psychiatrica Scand* 2001;103:148-52.
- [36] Jenner JA, Nienhuis FJ, Wiersma D, van de Willige G. Hallucination focused integrative treatment : a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2004;30:133-45.
- [37] Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1551-65.
- [38] Botbol M., Barrère Y., Speranza M. Psychoses à l'adolescence. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie, 37-215-B-30, 2005.
- [39] Furer M, Horowitz M, Tec L, Toolan J. Internalized objects in children. *Am J Orthopsychiatry* 1957;27:88-95.
- [40] Kingdon DG, Turkington D. *Cognitive therapy for schizophrenia*. New-York: Guilford Press; 2005.
- [41] Bailly D, Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Paris: Elsevier Masson; 2007.
- [42] Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:141-8.
- [43] Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC. Childhood onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
- [44] Ross RG. New findings on antipsychotic use in children and adolescents with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1369-72.
- [45] Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(CD004027).
- [46] Deniau E, Bonnot O, Cohen D. Traitement médicamenteux des schizophrénies à début précoce. *Presse Med* 2008;37:853-8.
- [47] Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, Paya B *et al*. Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis : a longitudinal naturalistic approach. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:327-36.
- [48] Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S *et al*. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1432-41.
- [49] Parellada E. Clinical experience and management considerations with long-acting risperidone. *Curr Med Res Opin* 2006;22:241-55.
- [50] Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medica-

- tion for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2009;1 (CD000059).
- [51] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68:416-21.
- [52] Jardri R, Delion P, Thomas P. Stimulation magnétique trans-crânienne chez l'enfant et l'adolescent. In: Brunelin J, Galinowski A, Januel D, Poulet E, editors. *Stimulation magnétique transcrânienne : principes et applications en psychiatrie*. Marseille: Solal; 2009 (p. 181-90).
- [53] Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P *et al.* An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry* 2007;12:320.

Le trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent : un diagnostic difficile

Pierre Alexis Geoffroy^{1,2,5,7}, Renaud Jardri^{1,2,6}, Bruno Etain^{5,7}, Pierre Thomas^{1,4}, Benjamin Rolland^{1,3}

1. Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France
2. CHRU de Lille, service de pédopsychiatrie, 59000 Lille, France
3. CHRU de Lille, service d'addictologie, 59000 Lille, France
4. CHRU de Lille, pôle de psychiatrie, 59000 Lille, France
5. Inserm, U955, psychiatrie génétique, 94000 Créteil, France
6. École Normale Supérieure, GNT, Inserm U960, 75005 Paris, France
7. AP-HP, hôpital A.-Chenevier, centre expert bipolaire, 94000 Créteil, France

Correspondance :

Pierre Alexis Geoffroy, hôpital Albert-Chenevier, pôle de psychiatrie, centre expert bipolaire, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France.
pierre.a.geoffroy@gmail.com

Disponible sur internet le :

■ Key points

Bipolar disorder in children and adolescents: A difficult diagnosis

Bipolar disorder (BD) is a severe mental condition with neurodevelopmental features that clinically results in pathological fluctuations of mood.

Whereas it was classically or traditionally considered as an adult-onset disorder, recent findings suggest that BD may occur very early in the life course, thus, determining what is now called Juvenile bipolar disorder (JBD).

One of the reasons for which JBD has been so difficult to identify is that JBD primary symptoms vary much from the typical adulthood BD clinical expression.

Euphoric mood is rare in JBD, while irritability mood, aggressive temper, mixed manic state onset, rapid cycling, anger outbursts and chronic course of symptoms are much more frequent.

This specific clinical presentation makes JBD difficult to differentiate from other diagnoses related to pathological externalizing behaviours, including conduct disorder, oppositional provocative disorder, and attention deficit-hyperactivity disorder.

■ Points essentiels

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie psychiatrique développementale sévère qui se traduit cliniquement par des fluctuations pathologiques de l'humeur.

Il était initialement considéré comme une pathologie essentiellement de l'adulte. Cependant, des conceptions/descriptions récentes suggèrent qu'il peut apparaître beaucoup plus précocement, dans l'enfance, définissant le **TB juvénile** (TBJ). Le **diagnostic de TBJ est difficile**, notamment en raison de sa présentation clinique différente de celles classiquement observées chez l'adulte.

Le TBJ s'exprime rarement par une exaltation de l'humeur mais plutôt par une irritabilité sévère, des crises de colère et une agressivité avec possibles violences. Les cycles sont de début mixte et non-phasique, chroniques et à cycles rapides, contrairement à la forme de l'adulte qui est préférentiellement bi-phasique et épisodique.

Cette **présentation clinique atypique** rend ainsi le TBJ difficile à différencier des troubles dits d'externalisation regroupant le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, et enfin le trouble déficit de l'attention-hyperactivité.

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie psychiatrique développementale sévère qui touche 4,4 % de la population [1,2]. Il s'exprime traditionnellement chez l'adulte jeune entre 15 et 25 ans, et nécessite une prise en charge spécialisée chimio- et psychothérapeutique la plus précoce possible afin d'améliorer le pronostic souvent plus sévère pour les formes à début précoce [3]. Cependant, un retard d'initiation thérapeutique d'environ 10 ans est observé et semble malheureusement inversement corrélé à l'âge de début du trouble [4]. L'une des explications de ce retard diagnostique et thérapeutique tient à la présentation clinique du TB, particulièrement hétérogène dans les formes précoces. Cette hétérogénéité concerne, par exemple, l'âge de début, la présence ou non de caractéristiques psychotiques, de cycles rapides, de comorbidités addictives, de caractéristiques saisonnières, etc. [5–7].

Les TB juvéniles (TBJ, ou dits de l'enfant et de l'adolescent) constituent ainsi un ensemble complexe et hétérogène où se mélangent les formes classiques de l'adulte, c'est-à-dire les TB de types I et II, mais aussi des TBJ plus indifférenciés, habituellement regroupés au sein de la catégorie des « TB ; sans autre précision » [8]. Selon le DSM-IV et DSM-5, le TB de type I se définit par au moins un épisode maniaque, le type 2 par des épisodes hypomaniaques et dépressifs caractérisés, la cyclothymie par des épisodes hypomaniaques et dépressifs légers, et les TB non spécifiés [8,9]. En plus de la complexité sémilogique intrinsèque aux différents types de TBJ pouvant survenir à cet âge, il existe un niveau de difficulté surajouté lorsque l'on envisage les diagnostics différentiels. On observe en effet de nombreux recouvrements cliniques avec d'autres types de tableaux, lesquels sont susceptibles de s'exprimer par de l'agitation, de l'excitation ou des comportements inadaptés. Si ces troubles restent limités dans le temps et modérés dans l'intensité de leur expression, ils peuvent alors être considérés comme appartenant au cadre de fonctionnement adolescent non pathologique, c'est-à-dire ne s'inscrivant dans aucun trouble psychiatrique constitué. Dans le cas contraire, ils s'intègrent alors le plus souvent à la catégorie des troubles dits d'externalisation [10]. Ces derniers regroupent le troubles des conduites (TC), le trouble oppositionnel avec provocation (TOP), et enfin le trouble déficit de l'attention-hyperactivité (TDAH). Enfin, les prises de substances psychoactives peuvent également poser des problèmes de confusion diagnostique lors de l'évaluation, surtout chez l'adolescent. Ainsi, ces différents troubles sont susceptibles d'être à la fois des situations de comorbidités du TBJ ou bien des diagnostics différentiels [11].

Un tel niveau de complexité diagnostique rend compte des difficultés de dépistage et de traitement précoces. Une étude prospective récente en apporte la confirmation en montrant que seul un peu plus de la moitié des enfants ayant un TB de type I bénéficiait d'un traitement stabilisateur de l'humeur et

que, parmi ceux sans traitement anti-maniaque, 77 % recevaient un traitement pour le TDAH et 64 % un antidépresseur [12]. Il rend compte également des difficultés d'évaluation épidémiologique du TBJ. En effet, cette évaluation est étroitement liée à la définition du cas qui, dans le cadre du TBJ est assez controversée. Le TBJ pré-pubère apparaît très rare et a été évalué à 1 % dans une population communautaire d'adolescents de 14–18 ans [13]. Par ailleurs, les études rétrospectives indiquent que jusqu'à 60 % des patients adultes ayant un TB ont démarré leur maladie avant 20 ans et 10 à 20 % avant 10 ans [14].

Cette revue propose une mise au point sur le diagnostic de TBJ, une forme clinique du TB particulièrement difficile à diagnostiquer et à prendre en charge.

Le trouble bipolaire juvénile existe-t-il ?

Cette question se pose car l'entité clinique du TBJ était considérée comme très rare, voire inexistante. L'identification des états maniaques juvéniles est particulièrement difficile, notamment à cause d'une présentation clinique complexe, hétérogène et s'associant à de nombreuses comorbidités [11]. Biederman et al. ont synthétisé les principales difficultés diagnostiques par rapport au TB de l'adulte (*encadré 1*) [11]. Ce sont essentiellement les comorbidités psychiatriques dont le TDAH, les addictions, les traumatismes affectifs infantiles et les réponses thérapeutiques différentes de celles de l'adulte.

Les premières descriptions cliniques de manie chez l'enfant apparaissent au 19^e siècle [15]. Kraepelin rapportait déjà, en 1921, un nombre important de TBJ avec environ 20 % des cas de TB diagnostiqués à l'âge adulte débutant lors de l'adolescence [16]. En 1986, Weller et al. font la revue de 157 cas d'enfants décrits dans la littérature comme étant « sévèrement perturbés », et observent un nombre important de manie de l'enfant (33 cas) [17]. Ils confirment également la difficulté à diagnostiquer ces cas de manies de l'enfant en relevant que la

ENCADRÉ 1

Principales difficultés diagnostiques du trouble bipolaire rencontrées chez l'enfant et l'adolescent

Comorbidités

- trouble déficit de l'attention-hyperactivité (TDAH) ;
- agressivité et troubles des conduites ;
- toxicomanies.

Environnement

- traumatismes affectifs infantiles ;
- carences infantiles.

Réponse thérapeutique

- atypique ;
- normes différentes de l'adulte.

moitié d'entre eux avaient initialement reçu d'autres diagnostics [17]. Plus récemment, l'étude de la *Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder* (STEP-BD) valide ces premières observations et observe qu'environ 65 % des sujets avec TB ont un premier épisode thymique avant l'âge de 18 ans et 28 % avant l'âge de 13 ans [18]. Par ailleurs, de manière intéressante, le diagnostic porté de TBJ n'a cessé d'augmenter passant de 1,3 pour 10 000 enfants en 1996 à 7,3 pour 10 000 enfants en 2004, alors que l'augmentation du diagnostic porté de TB chez l'adulte était de 56 % dans une étude américaine [19]. L'amélioration des connaissances du TBJ et de son dépistage n'est sans doute pas la seule explication. L'identification diagnostique des manies (ou trouble bipolaire de type I) s'est élargie progressivement à des phénotypes dits « larges » de la maladie bipolaire ou « spectre bipolaire » qui sont notamment reconnus dans le DSM-IV et nommés *trouble bipolaire non spécifié* (TB-NS) [19]. De plus, le nombre de publications scientifiques concernant le TBJ a beaucoup augmenté ces dernières années et ce de manière internationale. L'un des objectifs majeurs de ces études sera probablement de distinguer les différents phénotypes cliniques du TBJ pour en préciser et en améliorer les prises en charge thérapeutiques.

Caractéristiques cliniques chez l'enfant et l'adolescent

L'expression clinique du TB dépend en partie de l'âge de début des troubles [2]. Ainsi, des processus neuro-développementaux sont en jeux dans la physiopathologie du TB et donnent lieu à une présentation clinique atypique chez l'enfant par rapport aux normes du TB adulte [20].

L'expression clinique de la manie juvénile est rarement associée à une exaltation de l'humeur comme chez l'adulte [11]. Les manifestations cliniques sont plutôt marquées par une

irritabilité importante, s'exprimant de manière périodique sous forme « d'orages affectifs » ou alors sous forme d'accès de colère et d'agressivité prolongés. Cette irritabilité sévère peut être accompagnée de violences et/ou menaces envers l'entourage et le milieu scolaire [11]. Un diagnostic de trouble des conduites (TC) est ainsi fréquemment posé pour ces enfants, faisant malheureusement oublier celui de TBJ [11]. Une autre singularité du tableau juvénile par rapport à celui de l'adulte s'observe par la cyclicité des épisodes maniaques qui apparaissent davantage chroniques et prolongés qu'épisodiques et aigus [11]. De même, le début d'un épisode maniaque apparaît plus chronique, à cycles rapides et de nature mixte [11]. Chez l'adolescent tardif, on observe un tableau quasi similaire avec une irritabilité importante et un début chronique et simultané des symptômes maniaques et dépressifs (contrairement au début classiquement bi-phasique de l'adulte), mais avec davantage de symptômes euphoriques à la différence de l'enfant pré-pubère [11]. Le [tableau I](#) synthétise et compare les caractéristiques cliniques du TB de l'enfant et de l'adulte. La réalité clinique est cependant plus nuancée et complexe que le résumé proposé dans le [tableau I](#). En effet, les caractéristiques cliniques dites typiques du TBJ (comme ceux de l'adulte) constituent un continuum allant des formes atténuées à la forme typique du TB de type I la plus sévère [21]. Ainsi, Leibenluft et al. ont proposé une classification de ce spectre plus ou moins élargi, définissant ainsi les manies juvéniles en un spectre étroit, deux phénotypes intermédiaires et un phénotype élargi [21] ([tableau II](#)). Définir des phénotypes élargis ou étroits présente un double intérêt, à la fois en clinique et en recherche. Sur le plan clinique, ces définitions aident à caractériser et identifier plus finement les symptômes maniaques d'un enfant. Une caractérisation plus fine peut avoir une valeur pronostique sur la réponse thérapeutique et l'évolution (les réponses thérapeutiques ne sont généralement pas les mêmes

TABLEAU I

Synthèse comparative des caractéristiques cliniques du trouble bipolaire de l'enfant et de l'adulte

Trouble bipolaire	Juvenile	Adulte
Humeur	Irritabilité sévère Colères prolongées Agressivité importante	Euphorie Ou exaltation de l'humeur
Début	Mixte et non-phasique (manie et dépression simultanées)	Bi-phasique (manie puis dépression ou l'inverse)
Évolution symptomatique	Chronique	Aiguë
Cyclicité	Continue, avec cycles rapides	Épisodique (cycles rapides possibles)
Principales comorbidités	TDAH TC/TOP Troubles anxieux Toxicomanies	Troubles anxieux Toxicomanies Suicide

TC : troubles des conduites ; TDAH : trouble déficit de l'attention avec hyperactivité ; TOP : trouble oppositionnel avec provocation.

TABLEAU II

Différents phénotypes cliniques de l'épisode maniaque juvénile selon les critères du DSM-IV TR, et ceux adaptés de Leibenluft et al., 2003 [21]

Phénotype étroit	Phénotypes intermédiaires	Phénotype élargi
(Hypo)manie avec la durée complète des épisodes et l'ensemble des symptômes (1) Modification des critères DSM-IV pour les épisodes maniaques : l'enfant doit présenter soit une élévation de l'humeur ou des idées de grandeur en même temps qu'il présente les autres critères du DSM-IV pour un épisode (hypo)maniaque (2) Recommandations pour appliquer les critères du DSM-IV : – les épisodes doivent remplir les critères de durée (≥ 7 jours pour la manie et ≥ 4 jours pour les hypomanies) et doivent se démarquer par des conversions des autres états d'humeur (dépression, état mixte, euthymie) ; – les épisodes sont caractérisés par un ensemble de changement dans l'humeur du patient (critère A DSM-IV) et, simultanément, par la présence de symptômes associés (critères B DSM-IV). Par exemple, la distractibilité d'un enfant avec TDAH ne comptera comme un diagnostic d'(hypo)manie que si son/sa distractibilité s'aggrave en même temps qu'il/elle présente une élévation de l'humeur ; – la baisse du besoin de sommeil doit être distinguée de l'insomnie (c'est-à-dire un trouble non spécifique du sommeil, qui est associé à une fatigue) ; – l'altération du jugement n'est pas un critère diagnostique pour l'(hypo)manie ; l'altération du jugement doit apparaître dans le contexte d'une « augmentation de l'activité orientée vers un but » ou d'un « engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables »	(A) (Hypo)manie non spécifiée L'enfant remplit les critères du phénotype étroit de la manie juvénile à l'exception que la durée des épisodes (hypo)maniaques sont entre 1 et 3 jours (B) (Hypo)manie irritable L'enfant remplit les critères de l'(hypo)manie avec l'irritabilité et non l'élévation de l'humeur En accord avec les critères du DSM-IV de l'(hypo)manie, l'irritabilité (hypo)maniaque de l'enfant doit apparaître de manière distincte et remplissant les critères de durée des épisodes	Dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère ou « severe mood dysregulation » (SMD) Critères d'inclusion : – l'enfant ou l'adolescent doit être âgé de 7 à 17 ans et le début de symptômes doit être antérieur à l'âge de 12 ans ; – une altération de l'humeur (spécifiquement, tristesse ou colère) doit être constatée pendant au moins une demi-journée, la plupart des jours, et être notable par l'entourage (parents, instituteurs, pairs) ; – une excitabilité est observée et définie par au moins trois des symptômes suivants : insomnie, agitation, distractibilité, fuite des idées, désir de parler constamment, intrusion ; – en comparaison à ses pairs, l'enfant doit présenter une réactivité marquée et amplifiée aux stimuli négatifs, se manifestant verbalement ou de manière comportementale. De tels événements doivent se présenter en moyenne au moins 3 fois par semaine sur les 4 dernières semaines ; – ces symptômes cliniques sont présents au moins pendant les 12 mois précédents, sans intervalle libre de plus de 2 mois ; – ces symptômes doivent être sévères dans au moins un lieu (école, maison, avec des pairs) et en plus modérés dans au moins un autre type de situation. Critères d'exclusion : – un des symptômes majeurs de la manie : humeur élevée, augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction épisodique du besoin de sommeil ; – les symptômes surviennent de manière épisodique plus de 4 jours ; – critères diagnostiques de schizophrénie, de schizophrénie dysthymique, de troubles envahissants du développement, de syndrome de stress post-traumatique ; – le sujet remplit les critères d'abus de substance ; – QI < 80 ; – symptômes liés aux effets physiologiques directs de substances ou liés à une affection médicale ou neurologique

pour un tableau de TB franc que pour un tableau partiel moins sévère), et peut permettre de proposer des prises en charge plus personnalisées avec des traitements adaptés [22]. En recherche, de telles définitions permettent l'identification de sous-groupes de la maladie plus homogènes et facilitent ainsi l'identification de facteurs de risque, de vulnérabilité et de réponse thérapeutique. Les phénotypes élargis de « dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère » ou *severe mood dysregulation* (SMD) de Leibenluft et al. (*tableau II*), et la notion de *temper dysregulation disorder* (TDD) qui apparaît dans le DSM-5 ont montré un intérêt en termes de pronostic, d'évolution et de thérapeutique différent du TB de phénotype étroit ou de type I [21]. Il semblerait cependant que la fiabilité inter-juge du diagnostic des phénotypes larges du TBJ tels que le SMD semble assez modérée, contrairement au diagnostic de TBJ de type I qui présente une excellente fiabilité inter-juge [23].

Diagnostics différentiels

La *figure 1* propose un résumé des diagnostics différentiels du TBJ.

L'adolescence non pathologique

La survenue de troubles du comportement impulsifs, avec remise en question de l'autorité, recherche de sensation et mise en danger, peut survenir à l'adolescence de manière non pathologique. Toutefois, un médecin confronté à ce genre de troubles devra systématiquement éliminer un diagnostic différentiel avant de pouvoir conclure à l'existence de comportements adolescents non compliqués. Certains éléments anamnestiques doivent attirer l'attention car ils sont en faveur d'un processus pathologique : changement de comportement soudain du sujet, baisse brutale des performances scolaires ou détérioration rapide des relations familiales, ou bien survenue

soudaine de problèmes judiciaires répétés, ou encore comportements de mise en danger personnels à travers des tentatives de suicides répétés ou des comportements sexuels à risques [24–26]. Tous ces éléments doivent être systématiquement recherchés à l'entretien.

Les troubles induits par des substances psychoactives

La présence d'un trouble d'usage de substances (TUS) peut compliquer ou masquer celle d'un trouble des conduites ou d'une pathologie psychiatrique de l'adolescent. L'interrogatoire addictologique est absolument indispensable à tout entretien pédiatrique complet.

Plus particulièrement, la présence d'un TUS peut facilement parasiter le diagnostic et l'évaluation d'un TBJ [27]. La prise aiguë ou chronique de psychostimulants, cocaïne ou amphétamine, peut en soi être responsable de comportements impulsifs ou agressifs, voire même de symptômes évocateurs de tableaux maniaques comme une insomnie, une élation de l'humeur ou des idées de grandeur. De façon similaire, les abus d'alcool chez l'adolescent peuvent entraîner d'importants troubles impulsifs [28,29].

Il est donc important d'évaluer précocement la part jouée par les consommations de substances sur des troubles du comportement présentés par un adolescent et même un enfant. Si l'on repère des troubles du comportement évocateurs de TBJ ou de tout autre diagnostic psychiatrique, il est préférable de sevrer le sujet de toute consommation afin de pouvoir réévaluer l'état psychiatrique à distance de la problématique addictologique, afin d'éliminer un diagnostic différentiel d'origine toxique. C'est également la raison pour laquelle un diagnostic psychiatrique précis ne peut généralement être posé lors de la première consultation avec un enfant ou un adolescent [30].

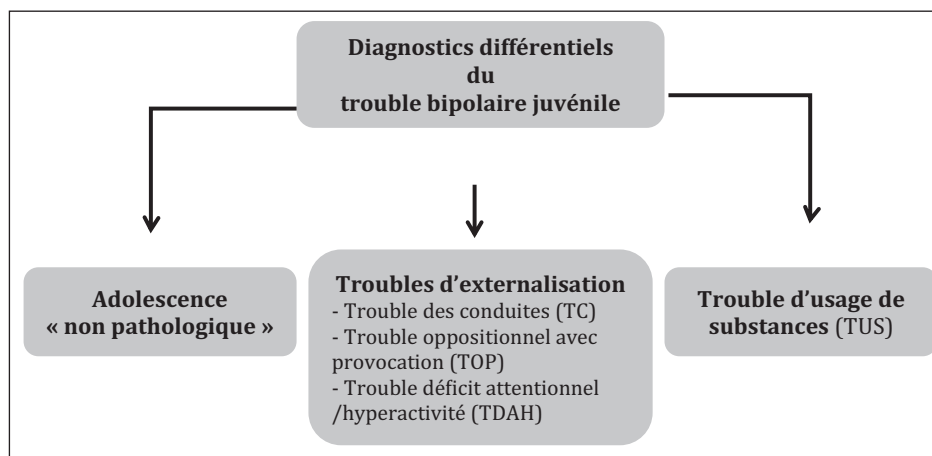


FIGURE 1

Résumé des diagnostics différentiels du trouble bipolaire juvénile

Les troubles d'externalisation

Troubles déficit de l'attention-hyperactivité

Le TDAH est le diagnostic différentiel le plus important du TBJ. Les critères diagnostiques sont détaillés dans l'encadré 2. Dans les deux types de maladies, on peut observer une excitation idéomotrice associée à une désinhibition sociale et des troubles attentionnels [8]. Il n'est d'ailleurs pas possible de séparer les

ENCADRÉ 2

Troubles des conduites (critères DSM-IV des troubles d'externalisation de l'enfant et de l'adolescent)

A. Présence d'au moins 3 des critères suivants lors des 12 derniers mois :

- (1) brutalise, menace ou intimide souvent les autres ;
- (2) provoque souvent des bagarres ;
- (3) a utilisé une arme pouvant sérieusement blesser autrui (par exemple, un bâton, une brique, une bouteille cassée, un couteau, une arme à feu) ;
- (4) a fait preuve de cruauté physique envers une personne ;
- (5) a fait preuve de cruauté physique envers un animal ;
- (6) a commis un vol avec violence (par exemple, agression, vol de sac à main, extorsion d'argent, vol à main armée) ;
- (7) a contraint quelqu'un à avoir des relations sexuelles ;
- (8) a délibérément mis le feu avec l'intention de provoquer des dégâts ;
- (9) a délibérément détruit le bien d'autrui (autrement qu'en y mettant le feu) ;
- (10) a pénétré par effraction dans une maison, un bâtiment ou une voiture appartenant à autrui ;
- (11) ment souvent pour obtenir des biens ou des faveurs, ou pour échapper à des obligations (par exemple, « arnaque » les autres) ;
- (12) a volé un objet de valeur sans violence (par exemple, vol à l'étalage sans destruction ou effraction ; contrefaçon) ;
- (13) reste dehors tard la nuit en dépit des interdictions de ses parents, avec début du comportement avant l'âge de 13 ans ;
- (14) a fugué et passé la nuit dehors au moins à deux reprises alors qu'il vivait avec ses parents ou en placement familial (ou a fugué une ou plusieurs fois sans rentrer à la maison pendant une longue période) ;
- (15) fait souvent l'école buissonnière, avec début du comportement avant l'âge de 13 ans.

B. La perturbation du comportement entraîne une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

deux pathologies par le caractère rythmique des symptômes, car le caractère cyclique du trouble bipolaire de l'adulte est souvent absent dans le cadre du TBJ [26]. Certains auteurs ont ainsi supposé que les TBJ étaient sous-diagnostiqués au profit du TDAH [31]. Selon la pédiatre américaine Janet Wozniak, on pourrait toutefois faire la différence entre TDAH et TBJ par le fait que le TDAH serait d'avantage caractérisé par une hyperactivité, tandis que le TBJ serait surtout caractérisé par une dimension d'irritabilité au premier plan [26]. La présence conjointe d'une mégalomanie et d'une tachypsychie serait également plus évocatrice du TBJ [32]. Mais cette distinction sémiologique fine reste compliquée par la possibilité de formes mixtes TBJ-TDAH, qui possèderaient des caractéristiques propres que l'on ne retrouverait pas dans les formes isolées, et qui seraient associées à une évolution nettement plus péjorative sur le plan sociofamilial [33].

Certains auteurs ont considéré que TBJ et TDAH pouvaient être l'expression différente d'un trouble commun. En effet, les données génétiques et neurobiologiques plaident plutôt pour l'existence d'un continuum [34]. Par ailleurs, la prévalence du TBJ a été évaluée autour de 6 à 20 % aux États-Unis, contre seulement 0 à 7 % ailleurs, et cet écart diagnostique se fait souvent au profit du TDAH [34]. Par conséquent, malgré l'existence de critères nosographiques distincts dans le DSM-IV, il est possible que la pratique diagnostique du TBJ et du TDAH ait des spécificités culturelles locales. Ainsi, certains auteurs ont proposé que « l'épidémie » de TBJ constatée aux

ENCADRÉ 3

Troubles oppositionnel avec provocation (critères DSM-IV des troubles d'externalisation de l'enfant et de l'adolescent)

A. Présence d'au moins 4 des signes suivants :

- (1) se met souvent brutalement en colère ;
- (2) conteste et remet en question ce que lui disent les adultes ;
- (3) s'oppose souvent aux demandes et aux règles des adultes ;
- (4) dérange souvent délibérément les autres par provocation ;
- (5) fait souvent des reproches aux autres lorsqu'ils ont fait une erreur ;
- (6) est facilement susceptible ou agacé par les autres ;
- (7) est facilement colérique et rancunier ;
- (8) est facilement malveillant et vindicatif.

NB : on considère qu'un critère est rempli quand le comportement est beaucoup plus fréquent que chez la plupart des sujets du même âge mental.

B. La perturbation du comportement entraîne des effets significatifs au niveau social, scolaire et milieu de travail

C. Ces conduites ne surviennent pas lors d'un trouble psychotique ou d'un trouble de l'humeur

États-Unis soit surtout le résultat d'une médiatisation intensive de ce trouble [34], et d'un lobbying de laboratoires pharmaceutiques [35]. Ces questions semblent en tous les cas d'une actualité majeure dans la littérature récente.

ENCADRÉ 4

Troubles déficit attentionnel-hyperactivité (critères DSM-IV des troubles d'externalisation de l'enfant et de l'adolescent)

Au moins 6 des signes suivants, ayant persisté sur une durée minimale de 6 mois, à un degré qui correspond mal au développement de l'enfant :

- (1) parvient difficilement à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités ;
- (2) a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux ;
- (3) semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement ;
- (4) arrive difficilement à appliquer les consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (sans égard au comportement d'opposition ni l'incapacité de comprendre les consignes) ;
- (5) rechigne à faire les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison) ;
- (6) perd souvent les objets nécessaires à son travail ou ses activités (par exemple : jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils) ;
- (7) se laisse facilement distraire par des stimuli externes ;
- (8) remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège ;
- (9) se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il doit rester assis ;
- (10) court ou grimpe partout, dans des situations peu adéquates (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice) ;
- (11) a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir ;
- (12) et souvent « sur la brèche » ou agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts » ;
- (13) parle beaucoup ;
- (14) laisse souvent échapper la réponse à une question non complète ;
- (15) a souvent du mal à attendre son tour ;
- (16) interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par exemple : fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

Troubles des conduites

Les troubles des conduites se caractérisent par un comportement récurrent de transgression des règles sociales, associé à une volonté de domination des autres [8]. L'encadré 3 reprend les critères diagnostiques du TC. Cliniquement, on rapproche souvent ce trouble de l'enfant et de l'adolescent, de la personnalité dite antisociale ou psychopathique observée chez l'adulte. Il existe d'ailleurs un continuum entre ces deux pathologies puisque le TC évolue à l'âge adulte vers une personnalité antisociale dans plus de 60 % des cas [36]. Lorsqu'il n'est pas associé à un autre trouble psychiatrique, le TC nécessite essentiellement une prise en charge éducative et psychosociale, bien que des traitements médicamenteux puissent également avoir leur place en cas de comorbidités [37]. Celles-ci sont d'ailleurs nombreuses et fréquentes, et le TBJ en fait nettement partie puisqu'il a été montré que 69 % des TBJ sont associés à un TC, et que plus le TBJ est de survenue précoce, plus le risque de TC est important [38]. De plus, l'association TBJ + TC se caractérise par plus d'agressivité et de violences, et davantage de problèmes addictologiques associés [39]. Certains auteurs ont donc fait l'hypothèse que la comorbidité TBJ + TC puisse constituer un trouble à part entière dont l'évolution, les complications et la prise en charge sont spécifiques [40].

Troubles oppositionnels avec provocation

Les TOP surviennent pendant l'enfance et l'adolescence et se manifestent par des réactions colériques pathologiques et une contestation systématique de l'autorité des adultes (encadré 4) [8]. Ils sont associés à une importante dimension d'impulsivité, proche de celle qui existe dans le TBJ, mais sans tachypsychie, excitation psychomotrice ou idées de grandeur associées. Contrairement au TBJ, les TOP sont surtout liés à une problématique socio-éducative, et relèvent moins de traitements médicamenteux [41]. Néanmoins, ils peuvent être associés à un TBJ authentique, et il pourrait y avoir également un continuum neurobiologique entre les deux types de troubles, auxquels appartiendrait aussi le TDAH [42].

Conclusion

La clinique du TBJ reste atypique si on la compare aux standards sémiologiques de la pratique psychiatrique adulte. Du fait de cette présentation clinique très hétérogène, le TBJ est souvent peu ou mal diagnostiqué. La manie chez l'enfant est rarement associée à une exaltation de l'humeur et se caractérise plus souvent par une irritabilité importante avec un début mixte et non-phasique, chronique et à cycles rapides, contrairement à la présentation chez l'adulte qui est bi-phasique et épisodique. Par ailleurs, le TBJ peut facilement être confondu les troubles d'externalisation qui peuvent survenir à cet âge, et qui doivent autant être considérés comme des diagnostics différentiels que comme des comorbidités potentielles du TBJ.

Il faut insister sur la nécessité d'une évaluation psychiatrique et addictologique fine devant tout trouble du comportement impliquant des symptômes thymiques ou une excitation anormale survenant chez un enfant ou un adolescent. De la précision du diagnostic dépendra toute la prise en charge ultérieure, et notamment le traitement de fond qui sera éventuellement instauré. L'absence de traitement précoce d'un TBJ peut avoir des conséquences dramatiques, aussi bien à court terme que

sur l'évolution plus lointaine. A contrario, l'introduction inopportune de traitements psychotropes au long cours peut être à l'origine d'une surmédicalisation de troubles nécessitant davantage une approche éducative ou psychologique, et entraîner de nombreux effets indésirables et une stigmatisation potentielle de l'enfant ou de l'adolescent.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1689-95.
- [2] Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M *et al*. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol* 2013;107:278-85.
- [3] Geoffroy PA, Etain B, Leboyer M, Bellivier F. Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce. *Ann Med Psychol* 2012;170:502-9.
- [4] Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B *et al*. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2012;127:136-44.
- [5] Geoffroy P, Bellivier F, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Gard S *et al*. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences. *Chronobiol Int* 2013; 30:1101-7.
- [6] Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006;67:247-57.
- [7] Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M. [Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers]. *Can J Psychiatry* 2013;58:240-8.
- [8] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Elsevier Masson; 2004 [1146 p].
- [9] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. US: Amer Psychiatric Pub Incorporated; 2013 [947 p].
- [10] Leibenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2008; 4:163-87.
- [11] Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000;48:458-66.
- [12] Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Pharmacological and non-drug treatment of child bipolar I disorder during prospective eight-year follow-up. *Bipolar Disord* 2010;12:164-71.
- [13] Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2000;2:281-93.
- [14] Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:846-71.
- [15] Greves EH. Acute mania in a child of five years; recovery; remarks. *Lancet* 1884; 8:824-6.
- [16] Kraepelin E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1921.
- [17] Weller RA, Weller EB, Tucker SG, Fristad MA. Mania in prepubertal children: has it been underdiagnosed? *J Affect Disord* 1986; 11(2):151-4.
- [18] Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Del-Bello MP, Ostacher M, Calabrese JR *et al*. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disorders* 2009;11(4):391-400.
- [19] Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. *Biol Psychiatry* 2007;62(2):107-14.
- [20] Leibenluft E, Charney DS, Pine DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(11): 1009-20.
- [21] Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):430-7.
- [22] Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. *Early Interv Psychiatry* 2011;5(2):89-90.
- [23] Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA *et al*. The Initial Field Trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry* 2013;170(1):1-5.
- [24] Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(5):503-13.
- [25] Callahan L, Cocozza J, Steadman HJ, Tillman S. A national survey of US juvenile mental health courts. *Psychiatr Serv* 2012;63(2): 130-4.
- [26] Wozniak J. Recognizing and managing bipolar disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 1):18-23.
- [27] Chiasson J-P, Rizkallah É, Stavro K, Dussault M, Pampoulova T, Tourjman V *et al*. Is the Mood Disorder Questionnaire an appropriate screening tool in detecting bipolar spectrum disorder among substance use populations? *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011;37(2):79-81.
- [28] Rolland B, Karila L, Guardia D, Cottencin O. Pharmaceutical approaches of binge drinking. *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1333-42.
- [29] Khurana A, Romer D, Betancourt LM, Brodsky NL, Giannetta JM, Hurt H. Working memory ability predicts trajectories of early alcohol use in adolescents: the mediational role of impulsivity. *Addiction* 2013;108(3):506-15.
- [30] Black JJ, Heffner JL, Anthenelli RM, Beavers JN, Albertz A, Blom T *et al*. Diagnosing alcohol and cannabis use disorders in adolescents with bipolar disorder: a preliminary investigation. *J Dual Diagn* 2012;8(1):13-8.
- [31] Biederman J, Klein RG, Pine DS, Klein DF. Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(10):1091-6.
- [32] Zdanowicz N, Myslinski A. ADHD and bipolar disorder among adolescents: nosology in question. *Psychiatr Danub* 2010;22(Suppl 1):S139-42.
- [33] Arnold LE, Demeter C, Mount K, Frazier TW, Youngstrom EA, Fristad M *et al*. Pediatric bipolar spectrum disorder and ADHD: comparison and comorbidity in the LAMS clinical sample. *Bipolar Disord* 2011;13(5–6):509-21.
- [34] Zepf FD. Attention deficit–hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(1):63-72.
- [35] Parry PI, Levin EC. Pediatric bipolar disorder in an era of “mindless psychiatry”. *J Trauma Dissoc* 2012;13(1):51-68.
- [36] Myers MG, Stewart DG, Brown SA. Progression from conduct disorder to antisocial personality disorder following treatment for

- adolescent substance abuse. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):479-85.
- [37] Buitelaar JK, Smeets KC, Herpers P, Scheepers F, Glennon J, Rommelse NNJ. Conduct disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22(Suppl. 1):S49-54.
- [38] Kovacs M, Pollock M. Bipolar disorder and comorbid conduct disorder in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(6):715-23.
- [39] Masi G, Milone A, Manfredi A, Pari C, Paziente A, Millepiedi S. Comorbidity of conduct disorder and bipolar disorder in clinically referred children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(3):271-9.
- [40] Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Blier H, Monuteaux MC. Heterogeneity of childhood conduct disorder: further evidence of a subtype of conduct disorder linked to bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):121-31.
- [41] Frick PJ, Lahey BB, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Christ MA, Hanson K. Familial risk factors to oppositional defiant disorder and conduct disorder: parental psychopathology and maternal parenting. *J Consult Clin Psychol* 1992;60(1):49-55.
- [42] Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA *et al.* Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(4):388-96.